LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NULIBRY 9,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 12,5 mg fosdenopteriinihydrobromididihydraattia, joka vastaa 9,5 mg fosdenopteriinia.

Kun liuos on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jokainen ml liuosta sisältää 1,9 mg fosdenopteriinia (1,9 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Valkoinen tai vaaleankeltainen injektiokuiva-aine.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH-arvo on 5–7, viskositeetti 1,0 cSt ja osmolariteetti 260–320 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NULIBRY on tarkoitettu tyypin A molybdeenikofaktorin puutosta (MoCD) sairastavien potilaiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

NULIBRY-valmistetta saa antaa vain, jos potilaalla on vahvistettu geneettinen diagnoosi tai oletettu tyypin A MoCD-diagnoosi.

Potilaille, joilla on oletettu tyypin A MoCD-diagnoosi, on tehtävä geneettinen testi tyypin A MoCD-diagnoosin vahvistamiseksi. NULIBRY-hoito on keskeytettävä, jos tyypin A MoCD-diagnoosi ei varmistu geneettisellä testauksella.

Terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta synnynnäisten aineenvaihduntahäiriöiden hallinnasta, aloittaa ja valvoo NULIBRY-hoitoa sairaalassa. NULIBRY on krooninen substraatin korvaushoito, joka on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

<u>Annostus</u>

Alle 1-vuotiaat (gestaatioiän mukaan) pediatriset potilaat
Alle vuoden ikäisillä potilailla suositeltu NULIBRY-annos titrataan gestaatioiän perusteella.

Alle 1-vuotiailla potilaille, jotka ovat syntyneet ennenaikaisesti (gestaatioikä < 37 viikkoa), suositeltu NULIBRY-valmisteen aloitusannos on 0,40 mg/kg/vrk laskimoon kerran vuorokaudessa. Annos titrataan tavoiteannokseen 0,90 mg/kg/vrk kolmen kuukauden aikana, kuten Taulukossa 1 esitetään.

Alle 1-vuotiailla potilaille, jotka ovat syntyneet täysiaikaisina (gestaatioikä ≥ 37 viikkoa), suositeltu NULIBRY-valmisteen aloitusannos on 0,55 mg/kg/vrk laskimoon kerran vuorokaudessa. Annos titrataan tavoiteannokseen 0,90 mg/kg/vrk kolmen kuukauden aikana, kuten Taulukossa 1 esitetään.

Taulukko 1 Ensimmäinen NULIBRY-annos ja titrausaikataulu alle vuoden ikäisillä potilailla gestaatioiän mukaan

Titrausaikataulu	Ennenaikainen vastasyntynyt (gestaatioikä alle 37 viikkoa)	Täysiaikainen vastasyntynyt (gestaatioikä 37 viikkoa tai enemmän)
Ensimmäinen annos	0,40 mg/kg kerran vuorokaudessa	0,55 mg/kg kerran vuorokaudessa
Annos kuukauden 1 kohdalla	0,70 mg/kg kerran vuorokaudessa	0,75 mg/kg kerran vuorokaudessa
Annos kuukauden 3 kohdalla	0,90 mg/kg kerran vuorokaudessa	0,90 mg/kg kerran vuorokaudessa

1–18-vuotiaat pediatriset potilaat sekä aikuiset
Suositeltu NULIBRY-valmisteen aloitusannos on 0,90 mg/kg/vrk (perustuen todelliseen kehon painoon) laskimoon kerran vuorokaudessa.

Väliin jäänyt annos
Jos annos jää antamatta, se on annettava mahdollisimman pian. Seuraava aikataulun mukainen annos on annettava vähintään kuusi tuntia väliin jääneen annoksen antamisen jälkeen.

Antotapa

NULIBRY annetaan vain laskimoon.

NULIBRY on tarkoitettu annettavaksi infuusionopeudella 1,5 ml/min sen jälkeen, kun se on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Jos annos on alle 2 ml, se on mahdollisesti annettava ruiskulla hitaasti laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Potilaan hoitaja voi antaa NULIBRY-valmistetta kotona, jos terveydenhuollon ammattilainen katsoo sen sopivaksi. Jos hoitaja/potilas antaa NULIBRY-valmisteen, hoitajan/potilaan on luettava huolellisesti yksityiskohtaiset pakkauksessa annetut käyttöohjeet NULIBRY-valmisteen valmistelua, antoa, säilytystä ja hävittämistä varten ja noudatettava niitä tarkasti.

Terveydenhuollon ammattilaisen on laskettava ja toimitettava hoitajalle/potilaalle NULIBRY-valmisteen annos millilitroina (ml) ja kuhunkin annokseen tarvittavien injektiopullojen määrä, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valoherkkyyden mahdollisuus

Valoherkkyys on mahdollinen riski *in vitro*- ja *in vivo* -eläinkokeiden perusteella, ks. kohta 5.3.

Fosdenopteriinihoitoa saaneille potilaille tai heidän hoitajilleen on kerrottava, että potilaiden tulee välttää tai minimoida altistuminen suoralle auringonvalolle ja keinotekoiselle UV-valolle (ts. UVA- tai UVB-valohoito) ja noudattaa varotoimia (esim. käyttää laajakirjoista aurinkosuojavoidetta, jolla on korkea suojakerroin, ja vaatteita, päähinettä ja aurinkolaseja, jotka suojaavat auringonvalolta). Hoitajia/potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy ihottumaa tai jos hänellä ilmenee valoherkkyysreaktioiden oireita (punoitus, ihon polttava tunne tai rakkulat). Aurinkosuojavoiteen ja auringolta suojaavan vaatetuksen käytön vuoksi lääkärien on harkittava D-vitamiinin käyttöä ravintolisänä ja neuvottava hoitajaa/potilasta asian suhteen.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty fosdenopteriinilla.

Metabolian ja kuljettajaproteiinien välityksellä tapahtuvien lääkkeiden yhteisvaikutusten todennäköisyys on hyvin pieni fosdenopteriinille, eikä muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö todennäköisesti vaikuta fosdenopteriinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja fosdenopteriinin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kappale 5.3).

NULIBRY-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö fosdenopteriini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko NULIBRY-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty fosdenopteriinille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

NULIBRY-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä osiossa kuvattuja lääkkeen haittavaikutuksia arvioitiin 11 potilaalla, joilla oli tyypin A MoCD. Kliinisissä tutkimuksissa havaittu yleisin (> 20 %) haittavaikutus oli laitteeseen liittyvät komplikaatiot,

jotka johtuivat katetrista, eivät fosdenopteriinista. Minkään potilaan hoitoa ei täytynyt keskeyttää haittavaikutusten vuoksi.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan perustuen seuraaviin määritelmiin: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukossa 2 esitetään yleisimmät lääkkeen haittavaikutukset, joita esiintyi NULIBRY-hoitoa saaneilla potilailla.

Taulukko 2 Haittavaikutukset, joista on raportoitu elinjärjestelmäluokituksen/suositeltujen termien mukaan, ja esiintymistiheys

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 10 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Laitteeseen liittyvät komplikaatiot

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Katetriin liittyvät komplikaatiot
Kahdeksan kymmenestä NULIBRY-hoitoa saaneesta potilaasta koki vähintään yhden laitteeseen liittyvän haittatapahtuman. Useammalla kuin yhdellä potilaalla raportoidut tapahtumat sisälsivät komplikaatioita, jotka liittyivät laitteeseen (7 potilasta), laitteen sijoiltaanmenoon ja katetrikohdan infektioon (3 potilasta haittatapahtumaa kohden) sekä katetrikohdan vuotoon, katetrikohdan kipuun, keskuslaskimokatetrointiin, katetrikohdan eritteeseen, laitteen vuotoon, laitteen tukkeutumiseen, bakteremiaan, sepsikseen ja verisuonilaitteen infektioon (2 potilasta haittatapahtumaa kohden).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurinta siedettyä NULIBRY-annosta ei ole määritetty, eikä fosdenopteriinille ole tunnettua vasta-ainetta. Jos potilas saa NULIBRY-annoksen, joka on suurempi kuin aiottu annos, elintoimintojen ja kliinisen tilan tiheää seurantaa suositellaan vähintään kahdeksan tunnin ajan annoksen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruoansulatuskanava- ja aineenvaihduntatuotteet, erilaiset ruoansulatuskanava- ja aineenvaihduntatuotteet; ATC-koodi: A16AX19

Vaikutusmekanismi

Potilailla, joilla on tyypin A MoCD, on mutaatioita molybdeenikofaktorin synteesi 1 (Molybdenum Cofactor Synthesis, MOCS1) -geenissä, mikä johtaa riittämättömään MOCS1A/B-riippuvaiseen cPMP-välisubstraatin synteesiin. Substraattikorvaushoito NULIBRY-valmisteella tarjoaa eksogeenisen cPMP:n lähteen, joka muunnetaan molybdopteriiniksi. Molybdopteriini muunnetaan sitten molybdeenikofaktoriksi, jota tarvitaan molybdeeniriippuvaisten entsyymien, kuten

sulfiittioksidaasin (SOX), aktivoimiseen. SOX on entsyymi, joka vähentää neurotoksisten sulfiittien määrää.

Kliininen teho ja turvallisuus

NULIBRY-valmisteen ja rcPMP:n tehoa arvioitiin tekemällä yhdistetty analyysi 15 potilaasta, joilla oli geneettisesti vahvistettu tyypin A MoCD ja jotka saivat substraattikorvaushoitoa NULIBRY-valmisteella ja/tai rcPMP:llä, jolla on sama aktiivinen osa kuin fosdenopteriinilla ja jonka katsotaan olevan hoidollisesti samanveroinen NULIBRY-valmisteen kanssa.

Yhdistetyn analyysin 15 hoidetusta potilaasta 47 % oli miehiä, 73 % oli valkoisia ja 27 % aasialaisia. Gestaatioiän mediaani oli 39 viikkoa (vaihteluväli 35–41 viikkoa). Iän mediaani geneettisen diagnoosin ajankohtana oli 4 päivää 15 potilaalla, ja se sisälsi 6 potilasta, joilla oli sikiökauden aikana tehty diagnoosi.

Kokonaiselinaikaesitetään Taulukossa 3.

Taulukko 3 Kokonaiselinaika potilailla, joilla oli tyypin A MoCD ja jotka saivat NULIBRY- tai rcPMP-hoitoa

	NULIBRY (tai rcPMP) (n = 15)
Kuolemantapausten määrä (%)	2 (13,3 %)
Elossaolon todennäköisyys Kaplan-Meierin estimaatilla 1 vuosi 3 vuotta	 93 % 86 %
Keskimääräinen elinaika (kuukautta) (mediaani; minimi, maksimi)	73,2 (64,4; 0, 162)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; rcPMP = rekombinantti Escherichia coli -peräinen cPMP.

Kokonaiselinajan analyysin tuloksia verrattiin hoitamattomaan luonnollisen kulun verrokkiryhmään. Kokonaisuudessaan elinaika pidentyi huomattavasti potilailla, jotka saivat NULIBRY-valmistetta verrattuna hoitamattomaan luonnollisen kulun verrokkiryhmään.

Hoitamattomaan luonnollisen kulun ryhmään verrattuna potilaat, jotka saivat NULIBRY-valmistetta, olivat todennäköisemmin liikuntakykyisiä, söivät suun kautta, saivat lisää painoa, kehittyivät ja saavuttivat ikää vastaavan päänympäryksen. Neurologiset vauriot, jotka ilmenivät ennen hoitoa, myös kohdussa, eivät ole korjattavissa.

Virtsan MoCD-biomerkkiaineet
NULIBRY-hoito johti S-sulfokysteiinipitoisuuden (SSC) pienenemiseen virtsassa tyypin A MoCD-potilailla, mikä säilyi pitkäaikaisessa hoidossa 48 kuukauden ajan. Kahdella potilaalla määritettiin kreatiniinilla normalisoitu virtsan S-sulfokysteiinipitoisuuden lähtötaso, niiden keskiarvo oli 92,0 µmol/mmol. NULIBRY-hoidon jälkeen (n = 15) kreatiniinilla normalisoidun virtsan S-sulfokysteiinipitoisuuden keskiarvo (± keskihajonta) kolmannesta hoitokuukaudesta viimeiseen käyntiin oli 12,9 (±7,3) ja 8,6 (±5,8) µmol/mmol välillä .

Nuoret ja aikuiset

12–18-vuotiaista nuorista ja aikuisista on saatavana vain vähän tietoa.

Poikkeukselliset perusteet

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Fosdenopteriinin farmakokinetiikka terveillä aikuisilla tutkittavilla fosdenopteriinin laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen on esitetty Taulukossa 4 Plasmapitoisuuden aikakäyrän pinta-ala (AUC) ja fosdenopteriinipitoisuuden maksimi (C_{max}) suurenivat suunnilleen kasvavien annosten mukaisesti.

Taulukko 4 Farmakokineettisten parametrien keskiarvot (keskihajonnat) terveillä tutkittavilla laskimoon annetun fosdenopteriinin kerta-annoksen jälkeen

Parametri	0,075 mg/kg[1]	0,24 mg/kg[1]	0,68 mg/kg[1]
C_{max} (ng/ml)	285 (57)	873 (99)	2 800 (567)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*h/ml)	523 (75)	1 790 (213)	5 960 (1 820)

[1] 0,075 mg/kg:n annos on suuruudeltaan 0,08-kertainen, 0,24 mg/kg:n annos 0,27-kertainen ja 0,68 mg/kg:n annos 0,76-kertainen enimmäisannokseen nähden.

Jakautuminen

Fosdenopteriinin jakautumistilavuus (Vd) oli noin 300 ml/kg. Fosdenopteriinin sitoutuminen plasman proteiineihin vaihteli välillä 6–12 %.

Biotransformaatio

Fosdenopteriini metaboloituu pääasiassa ei-entsymaattisen hajoamisprosessin kautta endogeenisen cPMP:n inaktiiviseksi hapetustuotteeksi.

Lääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten tutkiminen
Sytokromi P450:een (CYP) ja/tai kuljettajaproteiineihin perustuvien lääkkeiden yhteisvaikutusten mahdollisuutta tutkittiin useissa *in vitro* -tutkimuksissa.

Fosdenopteriini ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- tai CYP3A4/5-isoentsyymejä *in vitro* -tutkimuksissa ihmisen maksan mikrosomeissa. Näiden isoentsyymien suoraa aikariippuvaista tai metaboliasta riippuvaista estoa oli vain vähän tai ei ollenkaan, ja inhibiittoripitoisuuden, joka tarvitaan estämään 50 % entsyymin toiminnasta (IC_{50}), arvojen raportoitiin olevan > 500 µM. Fosdenopteriini ei osoittanut CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n induktiota. Viljeltyjen ihmisen hepatosyyttien hoito, jossa fosdenopteriinia oli enintään 100 µM, aiheutti vain vähän tai ei lainkaan CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n mRNA- ja entsyymiaktiivisuustasojen nousua.

Fosdenopteriini ei estä effluksi- tai soluunoton kuljettajia. P-gp:n, BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT2:n, OAT1:n (20 µM), OAT3:n, MATE1:n ja MATE2-K:n (20 µM) eston ilmoitettiin olevan < 10 % tasolla 200 µM, kun taas cPMP esti lievästi MATE2-K:a (25 %) ja OAT1:a (33 %) tasolla 200 µM. Fosdenopteriini ei ole P-gp:n, BCRP:n, OAT1:n, OAT3:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT2:n tai MATE2-K:n substraatti. Se on mahdollisesti MATE1:n heikko substraatti.

Eliminaatio

Fosdenopteriinin keskimääräinen elimistön kokonaispuhdistuma (CL) vaihteli välillä 167–195 ml/h/kg. Fosdenopteriinin keskimääräinen puoliintumisaika vaihteli 1,2:sta 1,7 tuntiin.

Fosdenopteriinin munuaispuhdistuma vastaa noin 40 % elimistön kokonaispuhdistumasta.

Erityiset potilasryhmät

Fosdenopteriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisissä potilaspopulaatioissa, jotka määritetään rodun, iän tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnan perusteella. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutusta fosdenopteriinin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Pediatriset potilaat

Fosdenopteriinin farmakokineettiset ominaisuudet pediatrisilla tyypin A MoCD-potilailla ovat samanlaiset kuin terveillä aikuisilla tutkittavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta nuorilla koe-eläimillä ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus

Fosdenopteriinista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Fosdenopteriinilla ei ole toteutettu lisääntymis- ja kehitystoksisuuteen liittyviä tutkimuksia.

Fototoksisuus

Fosdenopteriini oli fototoksinen *in vitro* ja *in vivo*. Rotilla havaittiin ihoreaktioita (eryteema, turvotus, hilseily ja karsta) sekä silmä- ja histopatologisia muutoksia UV-säteilyn jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Askorbiinihappo (E300)
Mannitoli (E421)
Sakkaroosi
Suolahappo (E507) (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettua NULIBRY-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15°C - 25°C) tai jääkaapissa (2°C - 8°C) enintään 4 tuntia infuusioaika mukaan lukien. Käyttökuntoon saatettu NULIBRY-valmiste ei saa jäätyä. Älä ravista.

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden on osoitettu olevan 4 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa tai 15 °C – 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti. Mikäli valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Näiden odotetaan olevan normaalisti korkeintaan yllä mainittujen mukaiset, kun käyttökuntoon saattaminen on toteutettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

Säilytä pakastettuna (-25 °C – -10 °C)

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n tyypin I kirkas lasinen injektiopullo, jossa on alumiinisinetti ja butyylikumitulppa.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokainen injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja ylimääräinen käyttämätön tuote on hävitettävä asianmukaisesti. Potilaalle on annettava steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, ruiskuja, neulankärkiä ja alkoholipyyhkeitä.

Käyttökuntoon saattaminen

NULIBRY on saatettava käyttökuntoon 5 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ennen käyttöä. Käyttökuntoon saatettua NULIBRY-valmistetta ei saa ravistaa tai lämmittää. Valmistelun aikana on käytettävä aseptista tekniikkaa ja seuraavia ohjeita on noudatettava:

1. Kokonaisannos, tarvittavien injektiopullojen määrä ja käyttökuntoon saatettava kokonaisannosmäärä on määritettävä potilaan painon ja määrätyn annoksen perusteella. Annosmäärät voivat vaihdella 0,4 ml:stä 2 kg:n vastasyntyneelle (0,40 mg/kg/vrk) 23,7 ml:aan 50 kg:n aikuiselle (0,90 mg/kg/vrk), katso kohta 4.2. Käyttökuntoon saatettavien injektiopullojen määrä määritetään jakamalla potilaan annos 9,5 mg:lla/injektiopullo (yhden injektiopullon sisältö). Jos laskettu injektiopullojen määrä sisältää murtoluvun, se on pyöristettävä ylöspäin seuraavaan kokonaislukuun.

2. Tarvittava määrä injektiopulloja on otettava pois pakastimesta, jotta ne saavuttavat huoneenlämmön (rullaamalla kutakin injektiopulloa varovaisesti käsien välissä 3–5 minuutin ajan [ei saa ravistaa] tai jättämällä ne huoneenlämpöön noin 30 minuutiksi).

3. Jokainen tarvittava NULIBRY-injektiopullo on saatettava käyttökuntoon 5 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Kukin injektiopullo on saatettava käyttökuntoon injisoimalla hitaasti 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä kuhunkin injektiopulloon. Injektiopulloa on pyöritettävä varovasti ja jatkuvasti, kunnes injektiokuiva-aine on liuennut kokonaan. Injektiopulloa ei saa ravistaa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen lopullinen käyttökuntoon saatetun NULIBRY-liuoksen pitoisuus on 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Vain suositeltua annosta vastaavan määrän saa antaa.

4. Käyttökuntoon saatettu NULIBRY on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos. NULIBRY on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista. NULIBRY-valmistetta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai jos liuoksessa on värimuutoksia.

5. Käyttökuntoon saatettu kokonaisannos annetaan potilaalle.

Jos käyttökuntoon saatettua NULIBRY-valmistetta säilytetään jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (rullaamalla kutakin injektiopulloa varovaisesti käsien välissä 3–5 minuutin ajan [ei saa ravistaa] tai jättämällä ne huoneenlämpöön noin 30 minuutiksi) ennen antamista.

Antaminen

NULIBRY on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisen annettavaksi. Potilaan hoitaja voi antaa NULIBRY-valmistetta kotona, jos terveydenhuollon ammattilainen katsoo sen sopivaksi (ks. kohta 4.2). Jos hoitaja/potilas voi antaa NULIBRY-valmisteen, hoitajan/potilaan on luettava yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat NULIBRY-valmisteen valmistelua, antoa, säilytystä ja hävittämistä.

NULIBRY annetaan vain laskimoon. NULIBRY on annettava di(etyyliheksyyli)ftalaatti-(DEHP-) -vapaalla letkulla, jossa on 0,2 mikronin suodatin. NULIBRY-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa (huomaa, että NULIBRY-valmiste sekoitetaan steriiliin injektionesteisiin käytettävään veteen). NULIBRY-valmistetta ei saa antaa infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa.

NULIBRY annetaan ruiskupumpun kautta nopeudella 1,5 ml/min.

Jos annos on alle 2 ml, se on ehkä annettava ruiskulla hitaasti laskimoon.

NULIBRY on annettava kokonaisuudessaan 4 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

Lääkevalmisteen ja apuvälineiden hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte, mukaan lukien käyttökuntoon saattamiseen ja antoon käytetyt materiaalit, on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TMC Pharma (EU) Ltd
G24A Arc Labs Research and Innovation Centre,
SETU West Campus, Carriganore,
Waterford, X91 P20H,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1684/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15-09-2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen NULIBRY-valmisteen markkinoilletuontia kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan (MAH) on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja muut ohjelman näkökohdat.

Koulutusmateriaalin tarkoituksena on minimoida lääkitysvirheet.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa NULIBRY-valmistetta markkinoidaan, kaikille potilaille/hoitajille, joiden odotetaan käyttävän NULIBRY-valmistetta kotiympäristössä, toimitetaan seuraava koulutusmateriaali, joka jaetaan terveydenhuollon ammattilaisten välityksellä:

- käyttöohjeet
- infuusiopäiväkirja

Käyttöohjeet:
- Tärkeitä tietoja, jotka potilaan/hoitajan tulee tietää ennen NULIBRY-valmisteen valmistamista ja antamista
- ohjeet ajankohdasta, jonka aikana tuote tulee antaa
- kuvaus liuottimesta, jolla valmiste saatetaan käyttökuntoon
- käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen tarvittava antoaika
- vaiheittaiset ohjeet (sis. visuaaliset kuvat useimmista vaiheista sekä fonttityyppi ja tyhjätilamerkit).

Infuusiopäiväkirja:
- Tämä asiakirja sisältää tiedot, kuten:
    - hätätilanteissa käytettävät puhelinnumerot
    - hoitavan lääkärin määräämä annos ja hoito-ohjelma
    - kirjaus hoitajan toteuttamasta lääkkeenannosta, mukaan lukien päivämäärät, annetut annokset, haittatapahtumat, lääkitysvirheet ja antoon liittyvät komplikaatiot kotiympäristössä.
- Sen tulee lisäksi toimia viestintävälineenä lääkärin, potilaan ja hoitajan välillä turvallisuuden ja riskien minimointitoimenpiteiden valvomiseksi.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	**Määräaika**
Nulibry-valmisteen turvallisuuden ja tehon riittävän seurannan varmistamiseksi potilaiden hoidossa, joilla on tyypin A molybdeenikofaktorin puutos (MoCD), myyntiluvan haltija toimittaa vuosittaiset päivitykset kaikista Nulibry-valmisteen turvallisuutta ja tehoa koskevista uusista tiedoista.	Vuosittain (vuosittainen uudelleenarviointi)
Ei-interventionaalinen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta Nulibry-valmisteen pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa voidaan selvittää tarkemmin, myyntiluvan haltija toteuttaa havainnoivan, prospektiivisen tutkimuksen potilaista, joilla on tyypin A molybdeenikofaktorin puutos (MoCD) ja jotka saavat Nulibry-hoitoa, ja toimittaa tulokset siitä.	Vuosittain (vuosittainen uudelleenarviointi)

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NULIBRY 9,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
fosdenopteriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää fosdenopteriinihydrobromididihydraattia, joka vastaa 9,5 mg fosdenopteriinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 5 ml:lla steriiliä injektioihin tarkoitettua vettä yksi millilitra konsentraattia sisältää fosdenopteriinihydrobromididihydraattia, joka vastaa 1,9 mg fosdenopteriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: askorbiinihappo, mannitoli, sakkaroosi, suolahappo, natriumhydroksidi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna -25 °C – -10 °C.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TMC Pharma (EU) Ltd

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1684/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautusta pistekirjoituksesta haettu.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

NULIBRY 9,5 mg injektiokuiva-aine
fosdenopteriini
Laskimonsisäiseen käyttöön käyttökuntoon saattamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suonensisäinen käyttö käyttökuntoon saattamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

9,5 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NULIBRY 9,5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.
fosdenopteriini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset itselläsi tai lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NULIBRY on, ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NULIBRY-valmistetta
3. Miten NULIBRY-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NULIBRY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NULIBRY on, ja mihin sitä käytetään

Mitä NULIBRY on
NULIBRY sisältää vaikuttavana aineena fosdenopteriinia.

NULIBRY-valmistetta annetaan henkilöille, joilla on periytyvä tauti, tyypin A molybdeenikofaktorin puutos (MoCD). Sitä annetaan, kun lääkärit epäilevät, että henkilöllä voi olla tyypin A MoCD. Hoitoa on jatkettava koko elämän ajan, jos tyypin A MoCD varmistuu geenitestillä.

Mitä tyypin A molybdeenikofaktorin puutos (MoCD) tarkoittaa
Tyypin A MoCD on harvinainen synnynnäinen häiriö elimistön luonnollisissa kemiallisissa prosesseissa, joita se tarvitsee toimiakseen normaalisti (aineenvaihduntahäiriö). Tämän geneettisen sairauden merkit ilmaantuvat yleensä pian syntymän jälkeen ja niitä ovat ruokintavaikeudet ja kouristuskohtaukset. Muita merkkejä ovat heikentynyt tietoisuus ympäristöstä tai heikentyneet reaktiot ympäristöön, lisääntyneet pelästymisreaktiot äkillisiin tapahtumiin sekä heikot tai jäykät lihakset.

Tyypin A MoCD johtuu virheestä MOCS1-geenissä. Tämä estää kehoa valmistamasta tärkeää ainetta, jonka nimi on syklinen pyranopteriinimonofosfaatti. Kun tämä aine puuttuu, tiettyjä elimistössä muodostuneita yhdisteitä (sulfiitteja) ei voida hajottaa. Nämä yhdisteet ovat myrkyllisiä aivoille ja voivat viivästyttää lapsen kehitystä tai vaikuttaa siihen negatiivisesti.

Kuinka NULIBRY toimii
NULIBRY-valmisteessa on tämä puuttuva aine, jota elimistö tarvitsee pystyäkseen hajottamaan haitalliset sulfiittiyhdisteet.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NULIBRY-valmistetta

Älä käytä NULIBRY-valmistetta
- jos olet tai lapsesi on allerginen fosdenopteriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät NULIBRY-valmistetta.

NULIBRY-valmistetta käyttävät potilaat voivat tulla herkiksi suoralle auringonvalolle ja ultraviolettivalolle. Fosdenopteriinihoidon aikana potilaiden on vältettävä altistumista auringonvalolle ja käytettävä aurinkosuojaa, suojaavaa vaatetusta ja aurinkolaseja altistuessaan auringolle. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tai lapsellesi kehittyy ihottumaa, punoitusta tai rakkuloita auringolle altistuneella ihoalueilla tai jos sinä koet tai lapsesi kokee polttavaa tunnetta iholla.

Aurinkosuojavoiteiden ja aurinkosuojavaatteiden käytön vuoksi lääkärisi voi määrätä tarvittaessa D-vitamiinia.

Muut lääkevalmisteet ja NULIBRY
On epätodennäköistä, että NULIBRY-valmisteella on vaikutusta muihin lääkkeisiin tai että muut lääkkeet vaikuttavat siihen. Kerro kuitenkin lääkärille, jos lapsesi käyttää parhaillaan, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä.

NULIBRY sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten NULIBRY-valmistetta käytetään

Miten NULIBRY annetaan
NULIBRY injektoidaan laskimoon katetrilaitteen kautta.

Lääkäri, jolla on kokemusta synnynnäisten aineenvaihduntahäiriöiden hallinnasta, aloittaa NULIBRY-hoidon ja valvoo sitä.

NULIBRY voidaan antaa kotona. Ennen kuin teet sen ensimmäistä kertaa, lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa sinua valmistelemaan lääkkeen ja antamaan itsellesi tai lapsellesi NULIBRY-annoksen.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet tai lapsesi on epävarma siitä, miten NULIBRY-valmistetta käytetään.

Miten paljon lääkettä käytetään
Annos riippuu lapsen iästä ja painosta. Annos on annettava kerran päivässä. Lääkäri laskee tarvittavan annoksen.

Jos käytät enemmän NULIBRY-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos arvelet, että sinulle tai lapsellesi on annettu enemmän NULIBRY-valmistetta kuin on määrätty, ilmoita siitä välittömästi lääkärille.

Jos unohdit antaa NULIBRY-annoksen
Jos NULIBRY-annos on jäänyt antamatta, se on annettava mahdollisimman pian. Odota vähintään kuusi tuntia ennen seuraavan annoksen antamista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Seuraavat haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä, ja ne liittyvät pistämislaitteeseen (katetriin), eivät lääkkeeseen. Niitä saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä (1/10):

- Katetriin liittyvät ongelmat, kuten kipu, vuoto, punoitus tai tulehdus

Katetriin liittyvät komplikaatiot
Sinulla tai lapsellasi on injektiolaite (katetrilaite), jota käytetään lääkkeiden injektoimiseen vereen. Sinulle tai lapselle voi kehittyä katetriin liittyviä komplikaatioita. Noudata lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeita tämän laitteen hoitamisesta ennen NULIBRY-valmisteen antamista ja sen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NULIBRY-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamaton injektiopullo
Säilytä pakastettuna -25 °C – -10 °C.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun (sekoitetun) NULIBRY-valmisteen säilytys
Käyttökuntoon saatettua NULIBRY-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C) tai jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 4 tuntia, mukaan lukien NULIBRY-valmisteen antamiseen tarvittava aika.

Jos käyttökuntoon saatettua NULIBRY-valmistetta säilytetään jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (rullaamalla kutakin injektiopulloa varovaisesti käsien välissä 3–5 minuutin ajan [ei saa ravistaa] tai jättämällä se huoneenlämpöön noin 30 minuutin ajaksi) ennen NULIBRY-valmisteen antamista.

- Älä kuumenna.
- Käyttökuntoon saatettu NULIBRY-valmiste ei saa jäätyä.
- Älä ravista.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista liuosta. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia liuoksen ulkonäössä, kuten värimuutoksia tai hiukkasia.

Lääkkeitä tai jätteitä, mukaan lukien käyttökuntoon saattamiseen ja antoon tarvitut materiaalit, ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NULIBRY sisältää

- Vaikuttava aine on fosdenopteriini 9,5 mg. Yksi injektiopullo sisältää fosdenopteriinihydrobromididihydraattia, joka vastaa 9,5 mg fosdenopteriinia.
- Muut aineet ovat: askorbiinihappo (E300), mannitoli (E421), sakkaroosi, suolahappo (E507), natriumhydroksidi (E524) (ks. kohta 2, NULIBRY sisältää natriumia).

NULIBRY-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
NULIBRY on valkoinen tai vaaleankeltainen injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija
TMC Pharma (EU) Ltd
G24A Arc Labs Research and Innovation Centre,
SETU West Campus, Carriganore,
Waterford, X91 P20H,
Irlanti

Valmistaja
Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu NULIBRY-valmisteen valmisteluun ja antoon:

NULIBRY-valmisteen käyttökuntoon saattamisen ja antamisen ohjeet

Lue nämä käyttöohjeet, ennen kuin saatat tuotteen käyttökuntoon (sekoitat sen) ja annat NULIBRY-annoksen ensimmäistä kertaa ja aina, kun saat NULIBRY-täyttöpakkauksen. Nämä tiedot eivät korvaa keskustelua lääkärin kanssa lapsesi sairaudesta tai hoidosta. Keskustele aina lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

Lääkärin tulee näyttää sinulle oikea tapa valmistella lääke ja antaa lapsellesi määrätty NULIBRY-annos, ennen kuin teet sen ensimmäistä kertaa.

NULIBRY-valmiste annetaan lapsen suoneen (laskimoon) lääkärin tai sairaanhoitajan asettaman katetrilaitteen kautta. Noudata aina lääkärin tai sairaanhoitajan antamia ohjeita.

Tärkeää tietoa, joka sinun on tiedettävä ennen NULIBRY-valmisteen käyttökuntoon saattamista ja antamista:

- Lapsesi NULIBRY-annos perustuu hänen ikäänsä ja painoonsa. Lääkäri tai sairaanhoitaja laskee lapsellesi kunkin annoksen vaatiman määrän NULIBRY-valmistetta. Kutakin annosta varten tarvittava NULIBRY-valmiste ja kunkin annoksen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavien injektiopullojen määrä voivat muuttua jokaisella lääkärikäynnillä. Annos mitataan millilitroissa (ml) tarvittavan liuoksen määränä.
- Jos sinä annat tai lapsesi hoitaja antaa NULIBRY-valmistetta kotona, lääkäri tai sairaanhoitaja ehdottaa infuusiopäiväkirjan pitämistä, johon merkitään vähintään
  - jokaisen NULIBRY-annoksen päivämäärä
  - kunkin annoksen käyttökuntoon saattamiseen käytettyjen injektiopullojen lukumäärä
  - eränumero jokaisesta käytetystä NULIBRY-injektiopullosta
  - annetun NULIBRY-valmisteen kokonaismäärä (millilitrojen [ml] määrä)
  - annoksen antamisen aloitus- ja päättymisajat
  - haittavaikutukset, lääkitysvirheet ja lääkkeen antamiseen liittyvät komplikaatiot.

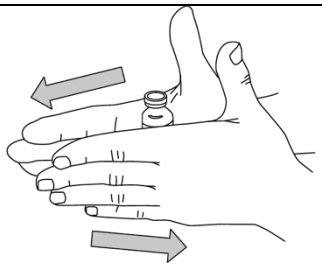
  Muista pitää nämä tiedot ajan tasalla, kun annos muuttuu. Tuo infuusiopäiväkirja jokaiselle lääkärin kanssa tehtävälle seurantakäynnille. Varmista, että lääkäri tai apteekkihenkilökunta merkitsee seuraavat tiedot infuusiopäiväkirjaan:
  - lapsen NULIBRY-annos millilitroina (ml)
  - kunkin annoksen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavien injektiopullojen lukumäärä.

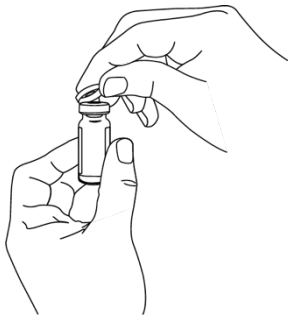
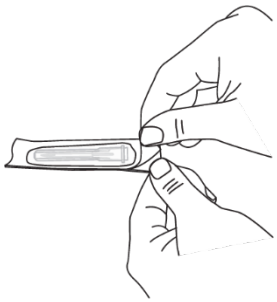
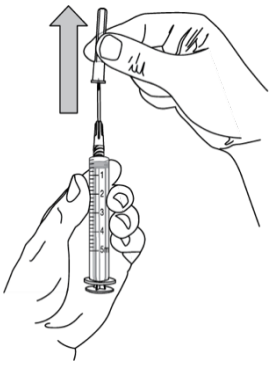
- NULIBRY toimitetaan injektiokuiva-aineena injektiopullossa. Jokaiseen NULIBRY-injektiopulloon lisätään 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä injektiokuiva-aineen liuottamiseksi ennen käyttöä.
  Älä valmista liuosta käyttäen mitään muuta kuin steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.

NULIBRY on annettava 4 tunnin kuluessa liuoksen valmistamisesta. Voit säilyttää valmistettua NULIBRY-liuosta huoneenlämmössä tai jääkaapissa enintään 4 tuntia, mukaan lukien annoksen antamiseen tarvittava aika. Jos et anna valmistettua NULIBRY-annosta 4 tunnin kuluessa, valmistettu liuos on hävitettävä kokonaisuudessaan. Katso pakkausselosteen kohta 5 **"NULIBRY-valmisteen säilyttäminen"**.

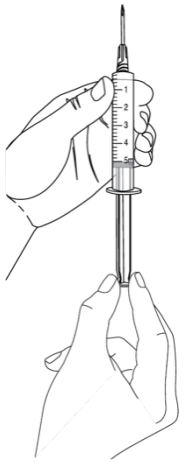
Valmistautuminen NULIBRY-valmisteen antamiseen

Vaihe 1: Kerää tarvikkeet. • Käytä puhdasta, tasaista työtasoa. • Ota pakastimesta se määrä NULIBRY-injektiopulloja, joka tarvitaan lapselle määrätyn annoksen valmisteluun. Saatat tarvita useamman kuin yhden injektiopullon, jotta voit valmistella yhteen annokseen tarvitsemasi kokonaismäärän. Anna NULIBRY-injektiopullojen lämmetä huoneenlämpöön. Voit lämmittää ne huoneenlämpöön liikuttamalla kutakin injektiopulloa kevyesti käsien välissä 3–5 minuutin ajan	

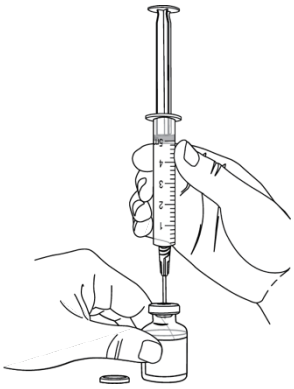
kuvan mukaisesti tai antamalla injektiopullojen olla huoneenlämmössä noin 30 minuutin ajan.	
• Kerää tarvikkeet, jotka tarvitaan NULIBRY-annoksen valmisteluun ja antamiseen: o 1 injektiopullo steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä jokaista annokseen tarvittavaa NULIBRY-injektiopulloa kohden. ▪ Tarkista NULIBRY-injektiopullon viimeinen käyttöpäivä. Älä käytä injektiopulloa, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on umpeutunut. ▪ Älä käytä injektiopulloa, jos injektiopullon repäisysinetti on rikki tai puuttuu. o 1 steriili 5 ml:n ruisku jokaista NULIBRY-injektiopulloa kohden, joka tarvitaan yhden NULIBRY-annoksen valmistamiseen steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen. o Toinen steriili ruisku, joka on riittävän suuri yhteen annokseen tarvittavan NULIBRY-valmisteen kokonaismäärälle. Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta kertoo, minkä kokoisia ja tyyppisiä ruiskuja on käytettävä. o Steriilit neulat (suositeltu koko: 18) o Alkoholipyyhkeet o Käsineet, jos lääkäri tai sairaanhoitaja on neuvonut sinua käyttämään käsineitä NULIBRY-valmisteen valmistelun ja antamisen aikana. o 1 laskimoon antamiseen sopiva infuusiosetti vaatii erityisen letkun (di(2-etyyliheksyyli)ftalaatti-vapaa [DEHP-vapaa], varustettu 0,2 mikronin suodattimella) o 1 infuusiopumppu, jota käytetään NULIBRY-annoksen antamiseen lääkärin ohjeiden mukaisesti o Muut materiaalit, jos lääkärisi on suositellut niitä lapsen laskimoon tarkoitetun katetrilaitteen asianmukaiseen hoitoon ennen NULIBRY-annoksen antamista ja sen jälkeen. o Kaikki muu apteekkihenkilökunnan toimittama materiaali, joita käytetään hävittämään lääkkeet, joita et enää käytä. Näin menetellen suojelet luontoa.	
Vaihe 2: Pese kädet. • Pese kätesi huolellisesti vedellä ja saippualla. Kuivaa kädet puhtaalla pyyhkeellä tai anna niiden kuivua. • Jos sinua on pyydetty käyttämään käsineitä NULIBRY-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja antoon, pue ne nyt.	

Vaihe 3: Valmistele injektiopullot. • Poista repäisykorkki jokaisesta injektiopullosta, jossa on steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. • Puhdista kunkin injektiopullon kumitulppa alkoholipyyhkeellä ja anna sen kuivua. Älä puhalla tulppaan, jotta se kuivuisi nopeammin. **Huomautus:** Jos kosketat injektiopullon tulppaa, puhdista se uudelleen alkoholipyyhkeellä.	
Vaihe 4: Valmistele ruisku, jota käytetään steriilin injektionesteisiin käytettävän veden ottamiseen. • Avaa yhden neulan sisältävä kääre. **Älä** poista vielä neulansuojusta. • Avaa 5 ml ruiskun sisältävä kääre. Kiinnitä neula ruiskun kärkeen kiertämällä kuvan nuolen osoittamaan suuntaan. Neula ja ruisku saattavat näyttää erilaisilta kuin kuvassa.	
Vaihe 5: Täytä ruisku steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä. • Irrota neulansuojus vetämällä suojus suoraan irti. **Älä** koske neulaan äläkä anna neulan koskea pintoihin.	

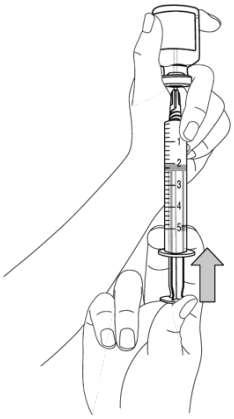
- Pidä ruiskua toisessa kädessä (pidä kiinni ruiskun säiliöstä). Vedä toisella kädellä ruiskun mäntää taaksepäin, kunnes männän yläosa saavuttaa ruiskussa olevan 5 ml viivan.



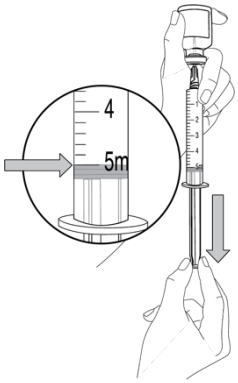
- Pidä steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävää injektiopulloa tukevasti työtasolla ja työnnä neula injektiopullon tulpan keskelle.

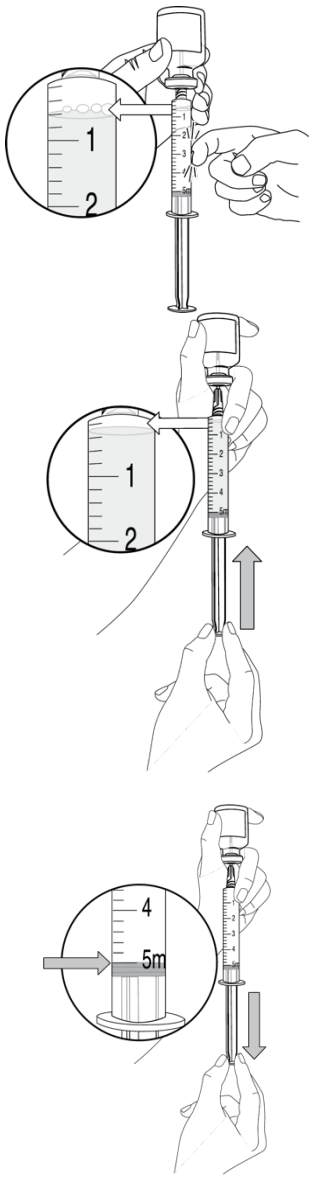
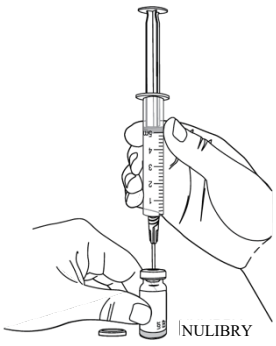


- Käännä injektiopullo hitaasti ylösalaisin. Tarkista, että neulan kärki ei ole vedessä. Työnnä sitten mäntää ylöspäin ja työnnä kaikki ruiskun ilma injektiopulloon.

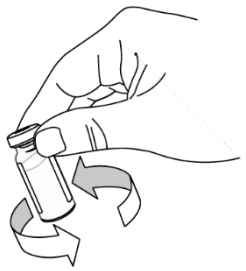


- Liikuta sitten neulaa siten, että kärki on vedessä. Vedä ruiskun mäntää hitaasti alaspäin ja täytä ruisku 5 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.



• Napauta ruiskua sormillasi, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Työnnä sitten mäntää varovasti ylöspäin, jolloin ilma poistuu ruiskusta. • Tarkista ilmakuplien poistamisen jälkeen, että ruiskussa on 5 ml liuosta, ennen kuin poistat neulan injektiopullosta. Jatka liuoksen vetämistä ruiskuun, kunnes saavutat 5 ml. Älä käytä vähemmän kuin 5 millilitraa.	
Vaihe 6: Saata NULIBRY käyttökuntoon. • Poista muovinen repäisykorkki NULIBRY-injektiopullosta. • Pyyhi NULIBRY-injektiopullon kumitulppa uudella alkoholipyyhkeellä. • Pidä NULIBRY-injektiopulloa tukevasti työtasolla. Ota ruisku, jossa on steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, ja työnnä neula hitaasti injektiopullon tulpan keskelle. • Paina mäntä hitaasti alas niin, että steriili injektionesteisiin käytettävä vesi työntyy injektiopulloon. Poista neula varovasti injektiopullosta. Hävitä käytetty neula ja ruisku heti apteekin ohjeiden mukaisesti, jotta kukaan ei voi loukkaantua. **Älä** yritä laittaa neulansuojusta takaisin. Katso kohta 5 **”NULIBRY-valmisteen säilyttäminen”**.	

- Pyöritä injektiopulloa varovasti jatkuvalla liikkeellä, kunnes injektiokuiva-aine on täysin liuennut. **Älä** ravista injektiopulloa.



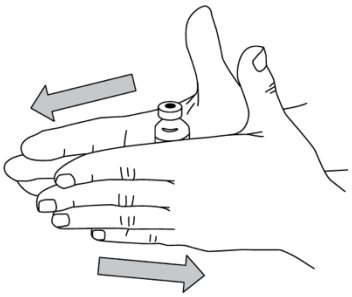
- **Toista vaiheet 4–6, jos tarvitaan enemmän kuin yksi NULIBRY-injektiopullo, jotta lapselle voidaan valmistaa määrätty NULIBRY-annos.**
- **Käytä jokaisen NULIBRY-injektiopullon kanssa uutta 5 ml:n ruiskua ja uutta neulaa.**

Huomautus: Valmistellun NULIBRY-liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

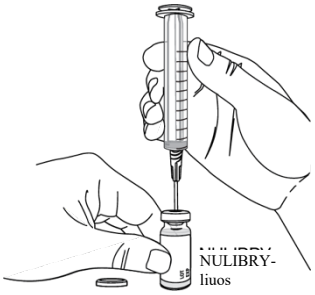
- **Älä käytä** sitä, jos liuoksessa on värimuutoksia, se on sameaa tai siinä on hiukkasia. Jos liuoksessa on värimuutoksia tai se on sameaa tai siinä on hiukkasia:
  - **Älä** heitä injektiopulloa pois, koska apteekkihenkilökunta voi pyytää sinua palauttamaan sen.
  - Kerro asiasta apteekkihenkilökunnalle ja pyydä korvaavaa injektiopulloa.

Vaihe 7: Valmistele ruisku, jossa on määrätty NULIBRY-annos.

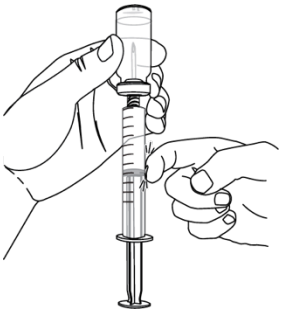
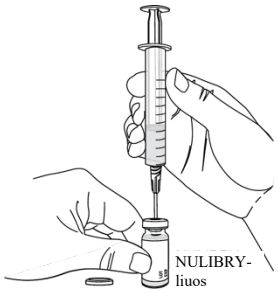
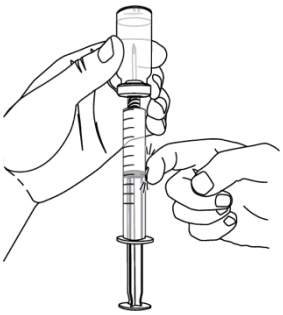
- Jos säilytit valmisteltua NULIBRY-liuosta jääkaapissa, ota valmistellut NULIBRY-liuosta sisältävät injektiopullot pois jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöön. Voit lämmittää ne huoneenlämpöön liikuttamalla kutakin injektiopulloa kevyesti käsien välissä 3–5 minuutin ajan kuvan mukaisesti (ei saa ravistaa) tai antamalla injektiopullojen olla huoneenlämmössä noin 30 minuutin ajan.

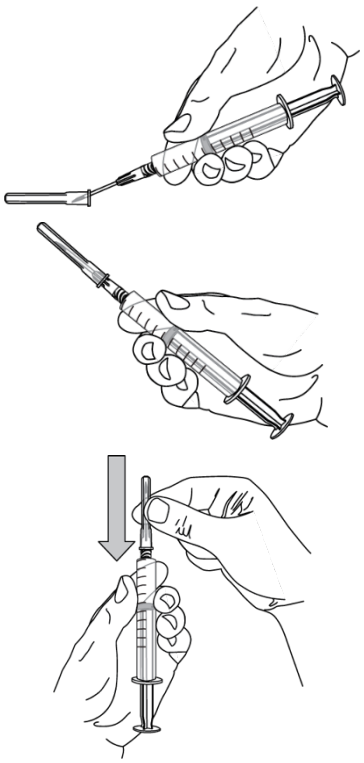
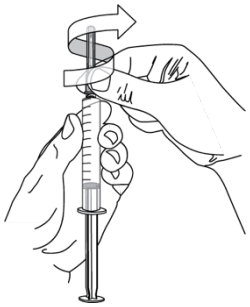


- Avaa kääre, joka sisältää uuden steriilin neulan. **Älä** poista vielä neulansuojusta.
- Avaa kääre, jossa on steriili kertakäyttöruisku, joka on riittävän suuri yhteen annokseen tarvittavaa NULIBRY-valmisteen kokonaistilavuutta varten. Kiinnitä neula ruiskun kärkeen kiertämällä. **Älä** poista vielä neulansuojusta.
- Pyyhi jokaisen valmistellun NULIBRY-injektiopullon korkki uudella alkoholipyyhkeellä.
- Irrota neulansuojus vetämällä suojus suoraan irti. **Älä** koske neulaan äläkä anna neulan koskea pintoihin.
- Pidä ruiskua toisessa kädessä. Työnnä neula keskelle NULIBRY-injektiopullon tulppaa ja käännä sitten injektiopullo hitaasti ylösalaisin.



- Siirrä seuraavaksi neulaa siten, että kärki on NULIBRY-liuoksessa. Vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin ja täytä ruisku lapsellesi millilitroissa määrätyllä NULIBRY-liuoksen annoksella.

• Poista kaikki ilmakuplat ruiskusta. Napauta ruiskun säiliötä siten, että mahdolliset kuplat nousevat injektiopullon yläosaan. Työnnä mäntää ylöspäin ja työnnä kaikki ilmakuplat takaisin injektiopulloon. Varmista, että ruiskussa on oikea määrä NULIBRY-liuosta. Vedä tarvittaessa mäntää hieman alaspäin, kunnes määrätty määrä NULIBRY-liuosta on ruiskussa.	
Noudata alla olevia ohjeita, jos tarvitset enemmän kuin yhden NULIBRY-injektiopullon, jotta saat yhteen vuorokausiannokseen tarvittavan liuoksen kokonaismäärän. • Poista neula ja ruisku ensimmäisestä NULIBRY-injektiopullosta. Pidä ruiskua toisessa kädessä. Työnnä neula keskelle seuraavan NULIBRY-injektiopullon tulppaa ja käännä sitten injektiopullo hitaasti ylösalaisin. • Siirrä seuraavaksi neulaa siten, että kärki on NULIBRY-liuoksessa. Vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin ja täytä ruisku lapsellesi millilitroissa määrätyllä NULIBRY-liuoksen annoksella. • Poista kaikki ilmakuplat ruiskusta. Napauta ruiskun säiliötä siten, että mahdolliset kuplat nousevat injektiopullon yläosaan. Työnnä mäntää ylöspäin ja työnnä kaikki ilmakuplat takaisin injektiopulloon. Varmista sitten, että ruiskussa on määrätty määrä NULIBRY-liuosta. Vedä tarvittaessa mäntää hieman alaspäin, kunnes koko määrätty määrä NULIBRY-liuosta on ruiskussa. • Toista tämä vaihe, jos lapsen annokseen tarvitaan useampia NULIBRY-injektiopulloja. • Kun neula poistetaan viimeisestä NULIBRY-injektiopullosta, koko valmisteltu NULIBRY-annos on yhdessä ruiskussa.	 

• Aseta neulansuojus takaisin paikalleen ennen neulan poistamista ruiskusta asettamalla suojus tasaiselle pinnalle ja liu'uttamalla neula suojukseen kuvan osoittamalla tavalla. Pidä toisella kädellä kiinni ruiskusta ja poimi suojus neulalla. Kun neula on suojuksen sisällä, kiinnitä suojus toisella kädellä neulan kantaan.	
• Poista suojattu neula ruiskun kärjestä kiertämällä sitä nuolen suuntaan kuvan mukaisesti. **Älä** koske ruiskun kärkeen neulan poistamisen jälkeen.	
• Heitä neula pois asianmukaisesti. Katso kohta 5 **"NULIBRY-valmisteen säilyttäminen"**.	
• Hävitä käytetyt NULIBRY-injektiopullot käytön jälkeen apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan, vaikka injektiopullossa olisikin lääkettä. Älä hävitä sitä talousjätteiden mukana. • NULIBRY-annos on nyt valmis annettavaksi lapselle.	

Vaihe 8: Anna NULIBRY-annos.

- NULIBRY-valmistetta annetaan lapsen suoneen (laskimoon) lääkärin asettaman katetrilaitteen kautta.
- Kun NULIBRY-valmistetta annetaan infuusiopumpun kautta, infusoi NULIBRY-valmiste nopeudella 1,5 ml/min.
- Jos lapselle määrätyn NULIBRY-annoksen määrä (tilavuus) on alle 2 millilitraa (ml), lääkäri saattaa kehottaa ruiskuttamaan NULIBRY-valmistetta hitaasti ruiskulla. Noudata lääkärin ohjeita siitä, miten ruiskutat lapsesi NULIBRY-annoksen hitaasti laskimoon.

• **Noudata lääkärin antamia ohjeita lapsen laskimoon tarkoitetun katetrilaitteen asianmukaisesta hoidosta ennen NULIBRY-annoksen antamista ja sen jälkeen.**	
Vaihe 9: Kirjaa injektio. Kun olet antanut kunkin NULIBRY-annoksen, merkitse annostiedot infuusiopäiväkirjaan. Katso näiden käyttöohjeiden kohta **”Tärkeää tietoa, joka sinun on tiedettävä ennen NULIBRY-valmisteen käyttökuntoon saattamista ja antamista”**.	
Vaihe 10: Hävittäminen Hävitä kaikki käyttämätön NULIBRY-liuos, ruisku ja injektiotarvikkeet, injektiopullo ja muut jätemateriaalit turvallisesti injektoinnin jälkeen apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti. Älä hävitä sitä talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.	