

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NULIBRY 9,5 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 12,5 mg de bromhydrate de fosedénoptérine dihydraté équivalent à 9,5 mg de fosedénoptérine.

Après reconstitution avec 5 mL d'eau stérile pour injections, chaque mL de solution contient 1,9 mg de fosedénoptérine (1,9 mg/mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).

Poudre blanche à jaune pâle.

La solution reconstituée a un pH dans l'intervalle de 5 à 7, une viscosité de 1,0 cSt, et une osmolarité dans l'intervalle de 260 à 320 mOsmol/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NULIBRY est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A.

4.2 Posologie et mode d'administration

NULIBRY ne doit être administré que si le patient a un diagnostic génétique confirmé ou un diagnostic présumé de MoCD de type A.

Les patients avec un diagnostic présumé de MoCD de type A doivent effectuer un test génétique afin de confirmer le diagnostic de MoCD de type A. NULIBRY doit être arrêté si le diagnostic de MoCD de type A n'est pas confirmé par un test génétique.

Le traitement par NULIBRY doit être instauré et faire l'objet d'une surveillance à l'hôpital par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge des erreurs innées du métabolisme. NULIBRY est un traitement substitutif chronique destiné à un usage à long terme.

Posologie

Population pédiatrique âgée de moins de 1 an (selon l'âge gestationnel)

Chez les patients âgés de moins de 1 an, la dose recommandée de NULIBRY est titrée en fonction de l'âge gestationnel.

Pour les patients âgés de moins de 1 an qui sont des nouveau-nés prématurés (âge gestationnel < 37 semaines), la dose de départ recommandée de NULIBRY est de 0,40 mg/kg/jour administrée par voie intraveineuse une fois par jour. La dose doit être augmentée jusqu'à atteindre la dose cible de 0,90 mg/kg/jour sur une période de 3 mois comme indiqué dans le Tableau 1.

Pour les patients âgés de moins de 1 an qui sont des nouveau-nés à terme (âge gestationnel $\geq$ 37 semaines), la dose de départ recommandée de NULIBRY est de 0,55 mg/kg/jour administrée par voie intraveineuse une fois par jour. La dose doit être augmentée jusqu'à atteindre la dose cible de 0,90 mg/kg/jour sur une période de 3 mois comme indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 Dose de départ et calendrier d'augmentation de la dose de NULIBRY pour les patients âgés de moins de 1 an selon l'âge gestationnel

Calendrier d'augmentation de la dose	Nouveau-nés prématurés (âge gestationnel inférieur à 37 semaines)	Nouveau-nés à terme (âge gestationnel de 37 semaines et plus)
Dose initiale	0,40 mg/kg une fois par jour	0,55 mg/kg une fois par jour
Dose au premier mois	0,70 mg/kg une fois par jour	0,75 mg/kg une fois par jour
Dose au troisième mois	0,90 mg/kg une fois par jour	0,90 mg/kg une fois par jour

Population pédiatrique âgée de 1 an à moins de 18 ans et adultes

La dose recommandée de NULIBRY est de 0,90 mg/kg (en fonction du poids corporel réel) administrée par voie intraveineuse une fois par jour.

Dose manquée

En cas d'oubli d'une dose, la dose manquée doit être administrée le plus tôt possible. La dose suivante prévue doit être administrée au moins 6 heures après l'administration de la dose manquée.

Mode d'administration

NULIBRY est destiné à une utilisation par voie intraveineuse uniquement.

NULIBRY est destiné à une administration à un débit de perfusion de 1,5 mL/min après reconstitution avec 5 mL d'eau stérile pour injection. Les volumes de dose inférieurs à 2 mL peuvent nécessiter une administration à la seringue par injection intraveineuse lente.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Si un professionnel de la santé l'estime approprié, NULIBRY peut être administré à domicile par le soignant du patient. Si NULIBRY est administré par un soignant/patient, le soignant/patient doit lire et suivre attentivement les « instructions pour l'utilisateur » concernant la préparation, l'administration, la conservation, et l'élimination de NULIBRY, incluses dans l'emballage.

Le professionnel de santé est chargé de calculer et d'indiquer au soignant/patient, le volume en millilitres (mL) de NULIBRY, ainsi que le nombre de flacons nécessaires pour chaque dose, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de photosensibilité

La photosensibilité est un risque potentiel d'après des études menées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, voir rubrique 5.3.

Les patients traités par fosdénoptérine ou leurs soignants doivent être informés que les patients doivent éviter ou minimiser l'exposition à la lumière directe du soleil ainsi que l'exposition à la lumière UV artificielle (c.-à-d., photothérapie par UVA ou UVB) et adopter des mesures de précaution (par exemple, utiliser un écran solaire à large spectre avec un indice de protection solaire élevé et porter des vêtements, un chapeau et des lunettes de soleil qui protègent contre une exposition au soleil). Il doit être recommandé aux soignants/patients de consulter immédiatement un médecin si le patient développe un rash ou s'il remarque des symptômes de réactions de photosensibilité (rougeur, sensation de brûlure de la peau, cloques). Les médecins doivent envisager une supplémentation par vitamine D en raison de l'utilisation d'écrans solaires et de vêtements protégeant du soleil, et d'en informer les patients/soignants en conséquence.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec la fosdénoptérine.

La probabilité d'interactions médicamenteuses avec la fosdénoptérine basées sur le métabolisme et les transporteurs est minime, et l'administration concomitante d'autres médicaments n'est pas susceptible d'affecter la pharmacocinétique de la fosdénoptérine (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la fosdénoptérine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

NULIBRY n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si la fosdénoptérine/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec NULIBRY en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec la fosdénoptérine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NULIBRY n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables du médicament décrits dans cette section ont été évalués chez 11 patients atteints de MoCD de type A. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) observés au cours des études cliniques étaient des complications associées au dispositif, qui ont été attribuées au cathéter et non à la fosdénoptérine. Aucun patient n'a dû interrompre son traitement en raison d'effets indésirables.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables du médicament (EIM) observés sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le Tableau 2 présente les EIM les plus fréquents survenus chez des patients traités par NULIBRY.

Tableau 2 Effets indésirables rapportés par classe de systèmes d'organes/terme préférentiel et par fréquence

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 10\%$)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Complications associées au dispositif

Description d'effets indésirables sélectionnés

Complications liées au cathéter

Huit des dix patients traités par NULIBRY ont présenté au moins un effet indésirable lié au dispositif. Les effets rapportés chez plus d'un patient comprenaient des complications associées au dispositif (7 patients), un déplacement du dispositif et une infection au site du cathéter (3 patients chacun) ainsi qu'une extravasation au site du cathéter, une douleur au site du cathéter, un cathétérisme veineux central, un écoulement au site du cathéter, une fuite du dispositif, une occlusion du dispositif, une bactériémie, un sepsis et une infection du dispositif vasculaire (2 patients chacun).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir Annexe V.**

4.9 Surdosage

La dose maximale de NULIBRY tolérée n'a pas été établie, et il n'existe aucun antidote connu pour la fosdénoptérine. Dans le cas où un patient reçoit une dose de NULIBRY supérieure à la dose prévue, une surveillance fréquente des signes vitaux et de l'état clinique est recommandée pendant une durée minimum de 8 heures après l'administration.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme, produits divers pour le tube digestif et le métabolisme ; Code ATC : A16AX19

Mécanisme d'action

Les patients atteints de MoCD de type A présentent des mutations du gène MOCS1 (Molybdenum Cofactor Synthesis 1) conduisant à un déficit de la synthèse du substrat intermédiaire dépendant de MOCS1A/B, le cPMP. Une thérapie de substitution du substrat par NULIBRY fournit une source exogène de cPMP, qui est converti en molybdoptérine. La molybdoptérine est ensuite convertie en cofacteur à molybdène, nécessaire pour l'activation des enzymes dépendantes du molybdène, comprenant la sulfite oxydase (SOX), une enzyme qui réduit les taux de sulfites neurotoxiques.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de NULIBRY et du rcPMP a été évaluée dans une analyse combinée sur les 15 patients présentant un MoCD de type A génétiquement confirmé ayant reçu un traitement de substitution du substrat par NULIBRY et/ou rcPMP. rcPMP a la même fraction active que la fosedénoptérine et est considéré comme équivalent à NULIBRY sur le plan thérapeutique.

Sur les 15 patients traités inclus dans l'analyse combinée, 47 % étaient de sexe masculin, 73 % étaient blancs et 27 % étaient asiatiques ; l'âge gestationnel médian était de 39 semaines (intervalle de 35 à 41 semaines). L'âge médian au moment du diagnostic génétique était de 4 jours sur l'ensemble des 15 patients et 6 patients avaient reçu un diagnostic prénatal.

La survie globale est présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3 **Survie globale chez les patients atteints de MoCD de type A traités par NULIBRY ou rcPMP**

	NULIBRY (ou rcPMP) (n = 15)
Nombre de décès (%)	2 (13,3 %)
Probabilité de survie selon Kaplan Meier	
1 an	93 %
3 ans	86 %
Durée moyenne de survie (mois) (médiane ; min, max)	73,2 (64,4 ; 0, 162)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; rcPMP = cPMP recombinant issu d'*Escherichia coli*.

Les résultats de l'analyse de la survie globale ont été comparés à un groupe témoin historique naturel non traité. Dans l'ensemble, la survie a été prolongée de manière significative chez les patients ayant reçu NULIBRY par rapport au groupe témoin historique naturel non traité.

Par rapport au groupe historique naturel non traité, les patients ayant reçu NULIBRY étaient plus susceptibles d'être ambulatoires, d'être alimentés par voie orale, de prendre du poids, de présenter des progrès en termes de développement et d'atteindre une circonférence de la tête plus proche de leurs pairs d'âge correspondant. Les lésions neurologiques survenues avant le traitement, y compris *in utero*, ne sont pas réversibles.

Biomarqueurs urinaires du MoCD

Le traitement par NULIBRY a entraîné une réduction des concentrations urinaires de S-sulfocystéine (SSC) chez les patients atteints de MoCD de type A, et la réduction était durable avec un traitement à long terme sur 48 mois. Le niveau de référence de SSC urinaire normalisé par rapport à la créatinine a été caractérisé chez deux patients, avec une valeur moyenne de 92,0 µmol/mmol. Après un traitement

par NULIBRY (n = 15), la moyenne $\pm$ écart-type (ET) des taux de SSC urinaire normalisés par rapport à la créatinine était comprise entre 12,9 ($\pm$ 7,3) et 8,6 ($\pm$ 5,8) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ entre le mois 3 et la dernière visite.

Populations adolescente et adulte

On ne dispose que de données limitées pour les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et les adultes.

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la fosdénophtérine chez des sujets adultes en bonne santé après une seule administration de fosdénophtérine par voie intraveineuse est résumée dans le Tableau 4. L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la fosdénophtérine ont augmenté de manière relativement proportionnelle avec des doses croissantes.

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) après une dose unique de fosdénophtérine par voie intraveineuse chez des sujets en bonne santé

Paramètre	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)
ASC _{0-inf} (ng*h/mL)	523 (75)	1 790 (213)	5 960 (1 820)

¹ Les doses de 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg, et 0,68 mg/kg correspondent respectivement à 0,08, 0,27 et 0,76 fois la dose maximale recommandée.

Distribution

Le volume de distribution (V_d) de la fosdénophtérine était d'environ 300 mL/kg. La liaison de la fosdénophtérine aux protéines plasmatiques était comprise entre 6 et 12 %.

Biotransformation

La fosdénophtérine est principalement métabolisée par le biais de processus de dégradation non enzymatique en un produit d'oxydation inactif du cPMP endogène.

Investigation sur le potentiel d'interaction médicamenteuse

Le potentiel d'interactions médicamenteuses d'après les interactions avec le cytochrome P450 (CYP) et/ou les transporteurs a été étudié dans un certain nombre d'études *in vitro*.

La fosdénophtérine n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5 lorsqu'elle est testée *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains. L'inhibition directe de ces isoenzymes dépendante du temps ou dépendante du métabolisme était faible ou inexistante, et les valeurs maximales de concentration inhibitrice à 50 % (CI_{50}) ont été rapportées comme étant $> 500 \mu\text{M}$. La fosdénophtérine n'a pas démontré d'induction du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4. Le traitement d'hépatocytes humains mis en culture avec au maximum 100 μM de fosdénophtérine n'a produit que peu ou pas d'augmentation de l'ARNm et des niveaux d'activité enzymatique de CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

La fosdénoptérine n'inhibe pas les transporteurs d'efflux ou d'influx. L'inhibition de la P-gp, de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 µM), OAT3, MATE1 et MATE2-K (20 µM) a été rapportée comme étant < 10 % à 200 µM, alors que le cPMP a démontré une légère inhibition de MATE2-K (25 %) et d'OAT1 (33 %) à 200 µM. La fosdénoptérine n'est pas un substrat de la P-gp, de BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ou MATE2-K, et est potentiellement un substrat faible pour MATE1.

Élimination

La clairance corporelle (CC) totale moyenne de la fosdénoptérine était comprise entre 167 et 195 mL/h/kg. La demi-vie moyenne de la fosdénoptérine était comprise entre 1,2 et 1,7 heures.

La clairance rénale de la fosdénoptérine représente environ 40 % de la clairance corporelle totale.

Populations particulières

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de la fosdénoptérine dans des populations de patients spécifiques, identifiées par l'origine ethnique, l'âge ou la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique. Les effets de l'insuffisance rénale et hépatique sur la pharmacocinétique de la fosdénoptérine sont inconnus.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de la fosdénoptérine chez les patients pédiatriques atteints de MoCD de type A sont similaires à celles des sujets adultes en bonne santé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée chez des animaux jeunes et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la fosdénoptérine.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée avec la fosdénoptérine.

Phototoxicité

La fosdénoptérine était phototoxique *in vitro* et *in vivo*. Chez les rats, des réactions cutanées (érythème, œdème, desquamation et escarre) et ophtalmiques ainsi que des changements histopathologiques ont été observés après un rayonnement UV.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide ascorbique (E300)
Mannitol (E421)
Saccharose
Acide chlorhydrique (E507) (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Après reconstitution

NULIBRY reconstitué peut être conservé à température ambiante (15 °C à 25 °C) ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) pendant 4 heures au maximum, y compris la durée de perfusion. Ne pas congeler NULIBRY après reconstitution. Ne pas secouer.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 4 heures entre 2 °C et 8 °C ou entre 15°C et 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les conditions mentionnées ci-dessus lorsque la reconstitution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert

À conserver au congélateur entre -25 °C et -10 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et après la première ouverture du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 mL en verre transparent de type I avec un opercule en aluminium et un bouchon en caoutchouc butylique.

Conditionnement de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon est destiné à un usage unique seulement et l'excédent de produit non utilisé doit être mis au rebut de manière appropriée. De l'eau stérile pour injection, des seringues, des aiguilles, ainsi que des lingettes imprégnées d'alcool doivent être remises au patient.

Reconstitution

NULIBRY doit être reconstitué avec 5 mL d'eau stérile pour injections avant utilisation. NULIBRY reconstitué ne doit pas être secoué ni chauffé. Une technique aseptique doit être utilisée pendant la préparation et les instructions suivantes doivent être suivies :

1. La dose totale, le nombre de flacons nécessaires et le volume total de la dose reconstituée, basés sur le poids du patient et la dose prescrite doivent être déterminés. Les volumes de dose peuvent aller de 0,4 mL pour un nouveau-né prématuré pesant 2 kg (0,40 mg/kg/jour) et 23,7 mL pour un adulte pesant 50 kg (0,90 mg/kg/jour). Voir rubrique 4.2. Le nombre de flacons à reconstituer est déterminé par la dose du patient divisée par 9,5 mg/flacon (contenu d'un flacon). Si le nombre de flacons calculé comprend une fraction, il doit être arrondi au nombre entier supérieur.
2. Le nombre requis de flacons doit être retiré du congélateur pour leur permettre d'atteindre la température ambiante (en faisant rouler doucement chaque flacon entre les mains pendant 3 à 5 minutes (ne pas agiter) ou en laissant à température ambiante pendant environ 30 minutes).
3. Chaque flacon de NULIBRY nécessaire doit être reconstitué avec 5 mL d'eau stérile pour injections. Chaque flacon est reconstitué par injection lente de 5 mL d'eau pour injections contre la paroi interne de chaque flacon. Le flacon doit être délicatement et constamment agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. Le flacon ne doit pas être secoué. Après reconstitution, la concentration finale de solution reconstituée de NULIBRY est de 9,5 mg/5 mL (1,9 mg/mL). Seul le volume correspondant à la dose recommandée doit être administré.
4. NULIBRY reconstitué est une solution limpide et incolore à jaune pâle. NULIBRY doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. NULIBRY ne doit pas être utilisé si des particules sont présentes ou si la solution a changé de couleur.
5. La dose totale reconstituée doit être administrée.

Si NULIBRY reconstitué est réfrigéré, le laisser atteindre la température ambiante avant administration en faisant rouler doucement chaque flacon entre les mains pendant 3 à 5 minutes (ne pas agiter) ou en laissant à température ambiante pendant environ 30 minutes.

Administration

NULIBRY est destiné à être administré par un professionnel de santé. Si un professionnel de santé l'estime approprié, NULIBRY peut être administré à domicile par le soignant du patient (voir rubrique 4.2). Si NULIBRY peut être administré par un soignant/patient, le soignant/patient doit lire les instructions détaillées concernant la préparation, l'administration, la conservation et l'élimination de NULIBRY.

NULIBRY est destiné à une utilisation par voie intraveineuse uniquement. NULIBRY doit être administré avec une tubulure sans phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP) avec un filtre de 0,2 micron. NULIBRY ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (noter que NULIBRY est reconstitué avec de l'eau stérile pour injections). NULIBRY ne doit pas être administré en perfusion avec d'autres médicaments.

NULIBRY est administré via une pompe à seringue à un débit de 1,5 mL par minute.

Les volumes de dose inférieurs à 2 mL peuvent nécessiter une administration à la seringue par injection intraveineuse lente.

L'administration de NULIBRY doit être terminée dans les 4 heures suivant la reconstitution.

Élimination du médicament et des composants accessoires

Tout médicament non utilisé ou déchet, y compris le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1684/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15-09-2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Les Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de NULIBRY dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente, du contenu et du format des documents pédagogiques, notamment les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Les documents pédagogiques visent à réduire au minimum les erreurs de médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce que dans chaque État membre où NULIBRY est commercialisé, tous les patients/soignants susceptibles d'utiliser NULIBRY à domicile reçoivent les documents pédagogiques suivants, remis par le professionnel de santé :

- Instructions d'utilisation
- Journal de perfusion

Instructions d'utilisation :

- Informations importantes que le patient/soignant doit connaître avant de préparer et d'administrer NULIBRY ;
- Instructions sur le délai au cours duquel le produit doit être administré ;
- Description du diluant utilisé pour la reconstitution ;
- Délai d'administration requis après la reconstitution ;
- Instructions pas à pas (avec des illustrations pour la majorité des étapes, et police de caractère et espaces blancs).

Journal de perfusion :

- Il doit également servir d'outil de communication entre le médecin, le patient et le soignant afin de surveiller la sécurité d'emploi et les mesures additionnelles de réduction des risques.
- Ce document contiendra les éléments suivants :
 - les numéros à composer en cas d'urgence,
 - la dose et le schéma thérapeutique prescrits, fournis par le médecin traitant,
 - un relevé de l'administration du médicament par le soignant, incluant les dates, les doses administrées, les événements indésirables, les erreurs médicamenteuses et les complications de l'administration à domicile.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin d'assurer une surveillance adéquate de la sécurité d'emploi et de l'efficacité de Nulibry dans le traitement des patient atteints d'un déficit en cofacteur de molybdène (MoCD) de type A, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de Nulibry.	Annuellement (avec réévaluation annuelle)
Étude non-interventionnelle sur la sécurité d'emploi post-autorisation : Afin de mieux caractériser la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme de NULIBRY, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats d'une étude observationnelle et prospective chez des patients atteints d'un déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A et traités par Nulibry.	Annuellement avec réévaluation annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NULIBRY 9,5 mg poudre pour solution injectable
foscarné

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient du bromhydrate de foscarné dihydraté équivalent à 9,5 mg de foscarné. Après reconstitution avec 5 mL d'eau stérile pour injections, chaque mL de solution à diluer contient du bromhydrate de foscarné dihydraté équivalent à 1,9 mg de foscarné.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide ascorbique, mannitol, saccharose, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.
Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au congélateur entre -25 °C et -10 °C.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TMC Pharma (EU) Ltd

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1684/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille demandée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NULIBRY 9,5 mg poudre pour injection
foscarnophtérine
Voie IV après reconstitution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Utilisation par voie intraveineuse après reconstitution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

9,5 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

NULIBRY 9,5 mg poudre pour solution injectable. fosdénoptérine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous et votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous observez que vous présentez ou que votre enfant présente un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que NULIBRY et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NULIBRY
3. Comment utiliser NULIBRY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver NULIBRY
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NULIBRY et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que NULIBRY

NULIBRY contient la substance active fosdénoptérine.

NULIBRY est administré aux personnes atteintes de la maladie génétique du déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A. Il est administré lorsque les médecins suspectent qu'une personne pourrait présenter un MoCD de type A. Il doit être poursuivi tout au long de la vie en cas de confirmation du MoCD de type A par analyse génétique.

Qu'est-ce que le déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A :

Le MoCD de type A est une erreur innée rare des processus chimiques naturels nécessaires au bon fonctionnement de votre organisme (métabolisme). Les signes de cette maladie génétique apparaissent généralement peu après la naissance et comprennent une difficulté à se nourrir ainsi que des convulsions. Les autres signes sont une diminution de la conscience ou de la réaction à l'environnement, une augmentation des réactions de sursaut à un événement soudain et une faiblesse ou une raideur musculaire.

Le MoCD de type A résulte d'une erreur dans le gène appelé MOCS1. Cela empêche l'organisme de fabriquer une substance essentielle appelée monophosphate de pyranoptérine cyclique. Lorsque cette substance est manquante, certains composés (sulfites) formés dans l'organisme ne peuvent pas être décomposés. Ces composés sont toxiques pour le cerveau et peuvent affecter négativement ou retarder le développement d'un enfant.

Comment NULIBRY agit :

NULIBRY apporte la substance manquante dont votre organisme ou l'organisme de votre enfant a besoin pour décomposer les composés de sulfites nocifs.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NULIBRY

N'utilisez jamais NULIBRY

- si vous ou votre enfant êtes allergique à la fosdénoptérine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser NULIBRY.

Les patients qui utilisent NULIBRY peuvent devenir sensibles à la lumière directe du soleil et à la lumière ultraviolette. Pendant le traitement par fosdénoptérine, les patients doivent éviter toute exposition à la lumière du soleil, appliquer un écran solaire et porter des vêtements protecteurs, ainsi que des lunettes de soleil lorsqu'ils sont exposés au soleil. Informez immédiatement votre médecin si vous ou votre enfant développez une éruption cutanée, une rougeur, ou des cloques sur les zones de la peau exposées au soleil ou si vous ou votre enfant ressentez une sensation de brûlure de la peau.

En raison de l'utilisation d'écrans solaires et de vêtements de protection contre le soleil, votre médecin peut prescrire de la vitamine D supplémentaire si nécessaire.

Autres médicaments et NULIBRY

Il est peu probable que NULIBRY ait une influence sur d'autres médicaments ou que d'autres médicaments aient une influence sur NULIBRY. Toutefois, informez votre médecin si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

NULIBRY contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser NULIBRY

Comment NULIBRY est administré

NULIBRY est injecté dans une veine au moyen d'un cathéter.

Un médecin expérimenté dans la prise en charge des erreurs innées du métabolisme instaurera et supervisera le traitement par NULIBRY.

NULIBRY peut être administré à domicile. Avant que vous ne le fassiez pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous formera à la manière de préparer le médicament et de vous administrer ou d'administrer à votre enfant, une dose de NULIBRY.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute sur la manière d'utiliser NULIBRY.

Quelle quantité utiliser

La dose dépend de l'âge et du poids corporel de votre enfant. Vous devrez administrer la dose une fois par jour. Votre médecin établira la dose que vous devrez administrer.

Si vous avez utilisé plus de NULIBRY que vous n'auriez dû

Si vous pensez que vous ou votre enfant avez reçu plus de NULIBRY que prescrit, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'administrer une dose de NULIBRY

Si une dose de NULIBRY est oubliée, administrez-la dès que possible. Attendez au moins 6 heures avant d'administrer la dose suivante.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Veillez informer immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si l'un des effets indésirables survient ou si vous observez un quelconque effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Les effets indésirables suivants sont très fréquents et sont associés au dispositif d'injection (cathéter) et non au médicament. Ils peuvent toucher plus de 1 personne sur 10 :

- Problèmes liés au cathéter, tels que douleur, écoulement, rougeur ou inflammation

Complications liées au cathéter

Vous ou votre enfant porterez un dispositif d'injection (dispositif de type cathéter). Il est utilisé pour injecter des médicaments dans votre sang ou le sang de votre enfant. Vous ou votre enfant pouvez développer des complications liées au cathéter. Veillez suivre les instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère pour prendre soin de ce dispositif avant et après avoir administré une dose de NULIBRY.

Déclaration des effets indésirables

Si vous observez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer directement les effets indésirables **via le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NULIBRY

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert

À conserver au congélateur entre -25 °C et -10 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conservation de NULIBRY reconstitué (mélangé)

NULIBRY reconstitué peut être conservé à température ambiante (15 °C à 25 °C) ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) pendant 4 heures au maximum, y compris la durée nécessaire pour l'administration de NULIBRY.

Si NULIBRY reconstitué est réfrigéré, laissez-le atteindre la température ambiante (en faisant rouler doucement chaque flacon entre les mains pendant 3 à 5 minutes (ne pas agiter) ou en le laissant à température ambiante pendant environ 30 minutes) avant d'administrer NULIBRY.

- Ne pas chauffer.
- Ne pas congeler NULIBRY après reconstitution.
- Ne pas secouer.

La solution reconstituée doit être une solution limpide et incolore à jaune pâle. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou si la solution a changé de couleur.

Ne jetez aucun médicament ou déchet, y compris le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration, au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien

d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NULIBRY

- La substance active est la foscarnophtérine 9,5 mg. Chaque flacon contient du bromhydrate de foscarnophtérine dihydraté équivalent à 9,5 mg de foscarnophtérine.
- Les autres ingrédients sont : acide ascorbique (E300), mannitol (E421), saccharose, acide chlorhydrique (E507), hydroxyde de sodium (E524) (voir section 2 « NULIBRY contient du sodium »).

Comment se présente NULIBRY et contenu de l'emballage extérieur

NULIBRY est une poudre pour solution injectable de couleur blanche à jaune pâle (poudre pour injection).

Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Les Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées à la préparation et à l'administration de NULIBRY :

Mode d'emploi concernant la préparation et l'administration de NULIBRY

Lisez ce mode d'emploi avant de reconstituer (mélanger) et d'administrer une dose de NULIBRY pour la première fois et chaque fois que vous recevez un réapprovisionnement de NULIBRY. Ces informations ne remplacent pas une consultation avec votre médecin, au cours de laquelle vous pourrez discuter de la maladie ou du traitement de votre enfant. Consultez toujours votre médecin en cas de doute.

Avant de le faire pour la première fois, votre médecin doit vous montrer la bonne façon de préparer et d'administrer la dose prescrite de NULIBRY à votre enfant.

NULIBRY est administré dans la veine de votre enfant (par voie intraveineuse), par l'intermédiaire d'un dispositif de type cathéter, qui est mis en place par votre médecin ou infirmier/ère. Veuillez toujours suivre les instructions spécifiques données par votre médecin ou infirmier/ère.

Informations importantes que vous devez connaître avant la préparation et l'administration de NULIBRY :

- La dose de NULIBRY de votre enfant est basée sur son âge et son poids corporel. Votre médecin ou infirmier/ère établira la quantité de NULIBRY nécessaire pour chaque dose de votre enfant. La quantité de NULIBRY nécessaire pour chaque dose ainsi que le nombre de flacons requis pour préparer chaque dose peut varier à chaque visite chez votre médecin. La dose sera mesurée sous forme de nombre de millilitres (mL) de solution devant être administrés.
- Si vous ou le soignant de votre enfant administrez NULIBRY à domicile, votre médecin ou infirmier/ère suggérera de tenir un journal de perfusion, comprenant au minimum :
 - la date de chaque dose de NULIBRY
 - le nombre de flacons utilisés pour préparer chaque dose
 - le numéro de lot de chaque flacon de NULIBRY utilisé
 - la quantité totale (nombre de mL) de NULIBRY qui a été administrée
 - l'heure du début et l'heure de fin de l'administration
 - un endroit où indiquer les événements indésirables, les erreurs de médicaments et les complications lors de l'administration

Veillez à garder ces informations à jour lorsque la dose change. Apportez votre journal de perfusion à chaque visite de suivi avec votre médecin. Veillez à ce que votre médecin ou pharmacien remplisse les informations suivantes sur votre journal de perfusion :

- la dose de NULIBRY de votre enfant en millilitres (mL)
- le nombre de flacons nécessaires pour préparer chaque dose
- NULIBRY se présente sous forme d'une poudre dans un flacon. Chaque flacon de NULIBRY doit être préparé avec 5 mL d'eau stérile pour injection afin de dissoudre la poudre et d'obtenir une solution avant utilisation.

Ne préparez pas la solution avec autre chose que de l'eau stérile pour injections.

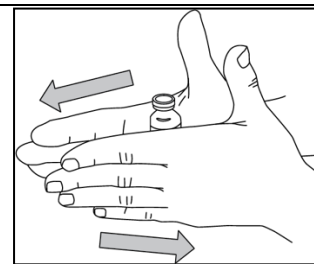
NULIBRY doit être administré dans les 4 heures suivant la préparation de la solution. Vous pouvez garder la solution de NULIBRY préparée à température ambiante ou au réfrigérateur, pendant une durée maximale de 4 heures, y compris la durée nécessaire pour administrer la dose. Si vous n'administrez pas la dose préparée de NULIBRY dans les 4 heures, la totalité de la solution préparée doit être jetée. Voir section 5 de la notice « **Comment conserver NULIBRY** ».

Préparation de l'administration de NULIBRY

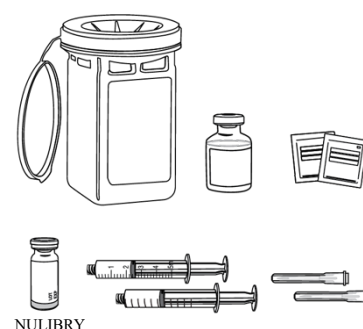
Étape 1 : réunissez le matériel nécessaire

- Utilisez une surface de travail propre et plane.
- Retirez du congélateur le nombre adéquat de flacons de NULIBRY nécessaires pour préparer la dose prescrite à votre enfant. Vous pouvez avoir besoin de plus de 1 flacon pour préparer la quantité totale nécessaire pour 1 dose. Laissez les flacons de NULIBRY atteindre la température ambiante. Pour

cela, vous pouvez faire rouler chaque flacon doucement entre vos mains pendant 3 à 5 minutes comme illustré ou laisser les flacons reposer à température ambiante pendant environ 30 minutes.



- Rassemblez les fournitures nécessaires pour préparer et administrer une dose de NULIBRY :
 - 1 flacon d'eau stérile pour injection pour chaque flacon de NULIBRY nécessaire pour 1 dose.
 - Vérifiez la date de péremption sur le flacon de NULIBRY. N'utilisez pas le flacon si la date de péremption est dépassée.
 - N'utilisez pas le flacon si l'opercule amovible du flacon est brisé ou absent.
 - 1 seringue stérile de 5 mL pour chaque flacon de NULIBRY nécessaire pour 1 dose pour préparer NULIBRY avec de l'eau stérile pour injection
 - une deuxième seringue stérile suffisamment grande pour contenir la quantité totale de NULIBRY nécessaire pour une dose. Votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien doit vous indiquer la taille et le type de seringue à utiliser.
 - aiguilles stériles (calibre 18 recommandé)
 - lingettes imprégnées d'alcool
 - gants, si votre médecin ou infirmier/ère vous a demandé de porter des gants lors de la préparation et de l'administration de NULIBRY
 - 1 kit d'administration par voie intraveineuse comprend une tubulure particulière [tubulure sans phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP) avec un filtre de 0,2 micron]
 - 1 pompe à perfusion utilisée pour administrer la dose de NULIBRY conformément aux instructions de votre médecin
 - autres matériels, si votre médecin recommande d'entretenir correctement le dispositif de type cathéter intraveineux de votre enfant avant et après l'administration d'une dose de NULIBRY
 - tout autre matériel fourni par votre pharmacien afin d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus ; ces mesures contribueront à protéger l'environnement



Étape 2 : lavez-vous les mains

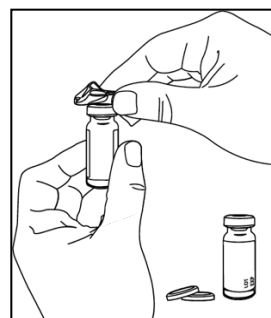
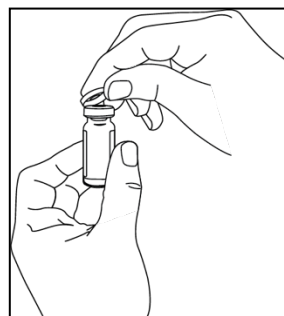
- Lavez-vous correctement les mains à l'eau et au savon. Utilisez une serviette propre pour sécher vos mains ou laissez-les sécher à l'air.
- S'il vous a été demandé de porter des gants pour préparer et administrer NULIBRY, enfilez-les maintenant.

Étape 3 : préparez les flacons

- Retirez l'opercule de chaque flacon d'eau stérile pour injection nécessaire.

- Nettoyez le bouchon en caoutchouc de chaque flacon avec une lingette imprégnée d'alcool et laissez sécher à l'air. Ne soufflez pas sur le bouchon pour le sécher plus rapidement.

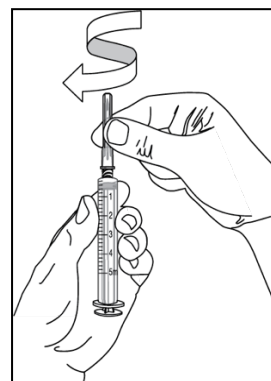
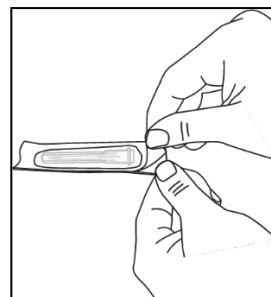
Remarque : si vous touchez le bouchon du flacon, vous devrez de nouveau le nettoyer avec une lingette imprégnée d'alcool.



Étape 4 : préparez la seringue utilisée pour prélever de l'eau stérile pour injection

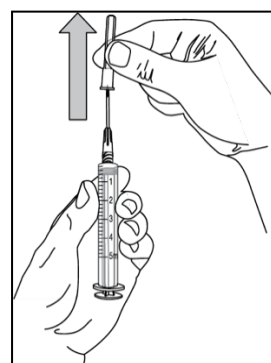
- Ouvrez le sachet contenant une aiguille. **Ne retirez pas** encore le capuchon de l'aiguille.

- Ouvrez le sachet contenant une seringue de 5 mL. Fixez l'aiguille à l'extrémité de la seringue par vissage en tournant dans le sens de la flèche comme illustré. Votre aiguille et votre seringue peuvent être différentes de celles présentées.

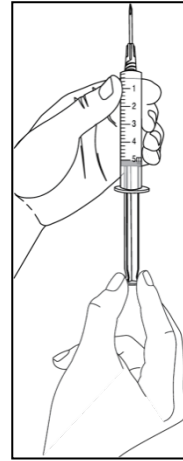


Étape 5 : remplissez la seringue d'eau stérile pour injection

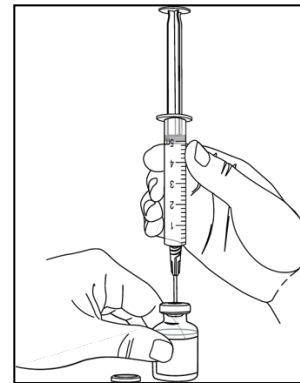
- Retirez le capuchon de l'aiguille en tirant dessus bien droit. **Ne touchez pas** l'aiguille et ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec une surface.



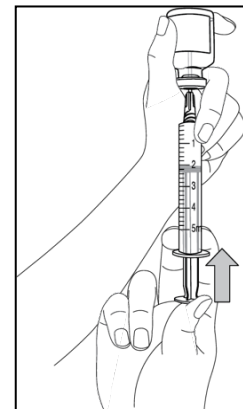
- Tenez le corps de la seringue d'une main. À l'aide de l'autre main, tirez le piston de la seringue jusqu'à ce que le haut du piston atteigne la ligne de 5 mL sur la seringue.



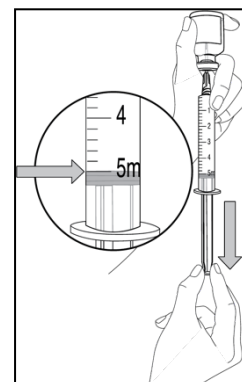
- Tenez le flacon d'eau stérile pour injection fermement sur votre surface de travail et insérez l'aiguille dans le centre du bouchon du flacon.



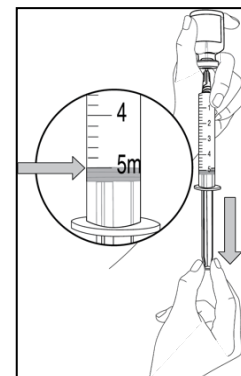
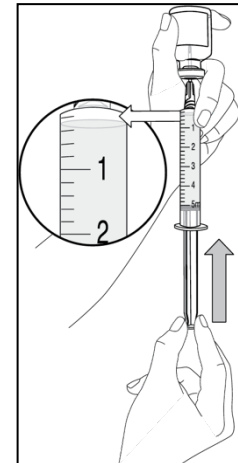
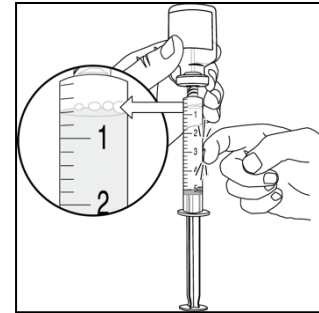
- Retournez lentement le flacon à l'envers. Vérifiez que l'extrémité de l'aiguille ne se trouve pas dans l'eau. Puis, poussez sur le piston afin d'expulser tout l'air de la seringue dans le flacon.



- Ensuite, déplacez l'aiguille de sorte que l'extrémité se trouve dans l'eau. Tirez lentement sur le piston de la seringue afin de remplir la seringue avec 5 mL d'eau stérile pour injection.



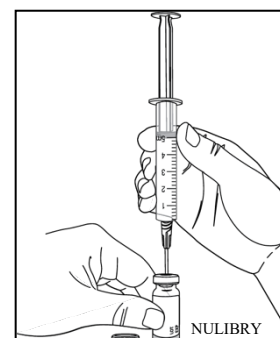
- Tapotez la seringue avec les doigts jusqu'à ce que les bulles d'air remontent vers le haut de la seringue puis poussez doucement sur le piston pour expulser l'air de la seringue.



- Après avoir éliminé les bulles d'air, vérifiez la seringue pour vous assurer que 5 mL de solution se trouvent bien dans la seringue avant de retirer l'aiguille du flacon. Continuez à aspirer le liquide pour atteindre 5 mL. N'utilisez pas moins de 5 mL.

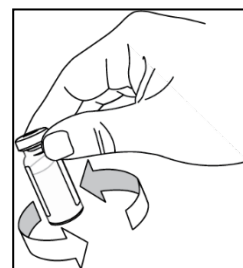
Étape 6 : reconstituez NULIBRY

- Retirez l'opercule du flacon de NULIBRY.
- Essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon de NULIBRY avec une nouvelle lingette imprégnée d'alcool.
- Tenez fermement le flacon de NULIBRY sur votre surface de travail. Prenez la seringue contenant l'eau stérile pour injection et insérez lentement l'aiguille dans le centre du bouchon du flacon.
- Poussez lentement et entièrement sur le piston pour déplacer l'eau stérile pour injection dans le flacon. Retirez ensuite délicatement l'aiguille du flacon. Jetez l'aiguille et la seringue usagées immédiatement conformément aux instructions de



vosre pharmacien, afin que personne ne soit blessé. N'essayez pas de remettre le capuchon sur l'aiguille. Voir section 5 « Comment conserver NULIBRY ».

- Agitez délicatement le flacon de manière continue jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. Ne secouez pas le flacon.
- Répétez les étapes 4 à 6 si plus de 1 flacon de NULIBRY est nécessaire pour préparer la dose de NULIBRY prescrite à votre enfant.
- Utilisez une nouvelle seringue de 5 mL et une nouvelle aiguille pour chaque flacon de NULIBRY.

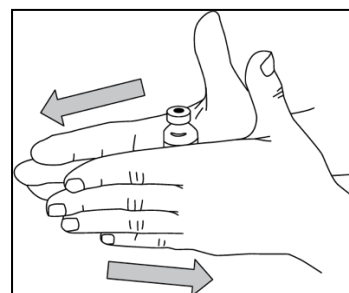


Remarque : une fois préparée, la solution de NULIBRY doit être limpide et incolore à jaune pâle.

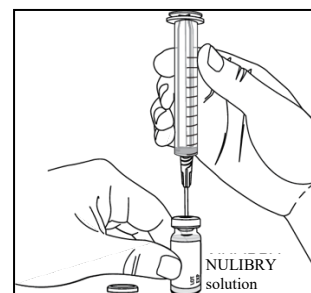
- N'utilisez pas la solution si elle a changé de couleur, si elle est trouble ou si elle contient des particules. Si la solution a changé de couleur, si elle est trouble ou si elle contient des particules :
 - Ne jetez pas le flacon car le pharmacien peut vous demander de le restituer.
 - Informez votre pharmacien et demandez un flacon de remplacement.

Étape 7 : préparez une seringue avec la dose prescrite de NULIBRY

- Si vous avez conservé la solution de NULIBRY préparée dans le réfrigérateur, retirez les flacons de solution de NULIBRY préparée du réfrigérateur et laissez-les atteindre la température ambiante. Pour cela, vous pouvez faire rouler chaque flacon doucement entre vos mains pendant 3 à 5 minutes comme illustré (ne pas agiter) ou laisser les flacons reposer à température ambiante pendant environ 30 minutes.
- Ouvrez le sachet contenant une nouvelle aiguille stérile. Ne retirez pas encore le capuchon de l'aiguille.
- Ouvrez le sachet contenant une seringue stérile jetable suffisamment grande pour contenir le volume total de NULIBRY nécessaire pour une dose. Fixez l'aiguille à l'extrémité de la seringue en adoptant un mouvement de vissage. Ne retirez pas encore le capuchon de l'aiguille.
- Essuyez avec une nouvelle lingette imprégnée d'alcool le bouchon de chaque flacon de NULIBRY préparé.
- Retirez le capuchon de l'aiguille en tirant dessus bien droit. Ne touchez pas l'aiguille et ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec une surface.
- Tenez la seringue d'une main. Insérez l'aiguille dans le centre du bouchon du flacon de NULIBRY puis retournez lentement le flacon à l'envers.

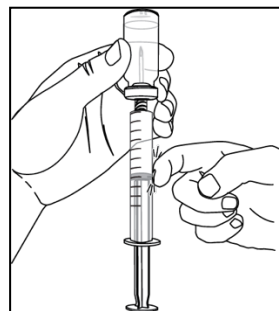


- Ensuite, déplacez l'aiguille de sorte que l'extrémité se trouve dans la solution de NULIBRY. Tirez doucement sur le piston de la seringue pour remplir la seringue avec la quantité de



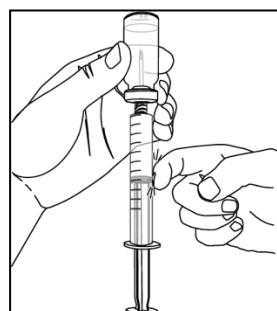
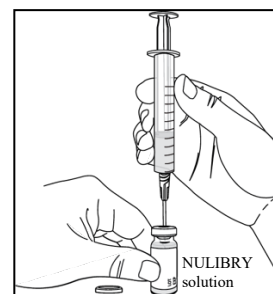
solution de NULIBRY en mL pour la dose prescrite à votre enfant.

- Éliminez les bulles d'air de la seringue. Tapotez sur le corps de la seringue afin que toutes les bulles remontent vers le haut du flacon. Poussez sur le piston afin d'expulser les bulles d'air dans le flacon. Vérifiez que la quantité exacte de solution de NULIBRY a été prélevée dans la seringue. Si nécessaire, tirez légèrement sur le piston jusqu'à ce que la quantité prescrite de solution de NULIBRY se trouve dans la seringue.

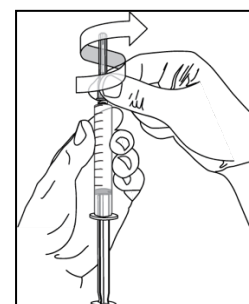
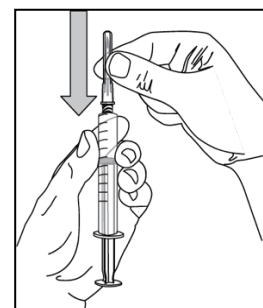
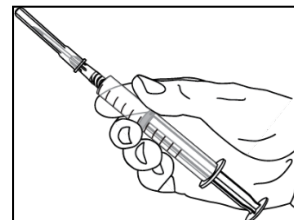
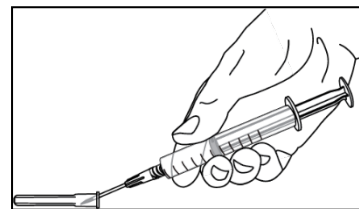


Suivez les étapes ci-dessous si plus de 1 flacon de NULIBRY est nécessaire pour constituer la quantité totale de solution nécessaire pour 1 dose quotidienne.

- Retirez l'aiguille et la seringue du premier flacon de NULIBRY. Tenez la seringue d'une main. Insérez l'aiguille dans le centre du flacon suivant de NULIBRY puis retournez lentement le flacon à l'envers.
- Ensuite, déplacez l'aiguille de sorte que l'extrémité se trouve dans la solution de NULIBRY. Tirez doucement sur le piston de la seringue pour remplir la seringue avec la quantité de solution de NULIBRY en mL pour la dose prescrite à votre enfant.
- Éliminez les bulles d'air de la seringue. Tapotez sur le corps de la seringue afin que toutes les bulles remontent vers le haut du flacon. Poussez sur le piston afin d'expulser les bulles d'air dans le flacon. Puis vérifiez que la quantité prescrite de solution de NULIBRY a été prélevée dans la seringue. Si nécessaire, tirez légèrement sur le piston jusqu'à ce que la quantité totale prescrite de solution de NULIBRY se trouve dans la seringue.
- Répétez cette étape si d'autres flacons de NULIBRY sont nécessaires pour constituer la dose de votre enfant.
- Lorsque l'aiguille est retirée du dernier flacon de NULIBRY, la totalité de la dose préparée de NULIBRY se trouve dans 1 seringue.



- Remettez le capuchon de l'aiguille en place avant de retirer l'aiguille de la seringue en plaçant le capuchon sur une surface plane et en faisant glisser l'aiguille dans le capuchon comme illustré. D'une main, tenez la seringue et utilisez l'aiguille pour « ramasser » le capuchon. Lorsque le capuchon se trouve sur l'aiguille, utilisez l'autre main pour fixer le capuchon sur l'embase de l'aiguille.



- Retirez l'aiguille couverte de l'extrémité de la seringue en adoptant un mouvement de vissage dans le sens de la flèche comme illustré.
Ne touchez pas l'extrémité de la seringue après avoir retiré l'aiguille.

- Jetez l'aiguille de manière appropriée. Voir section 5 « **Comment conserver NULIBRY** »

- Jetez le ou les flacons de NULIBRY usagés après utilisation, même s'il reste du médicament dans le flacon conformément aux instructions de votre pharmacien. Ne les jetez pas dans les déchets domestiques.
- La dose de NULIBRY est désormais prête à être administrée à votre enfant.

Étape 8 : administrez une dose de NULIBRY

- NULIBRY est administré dans la veine de votre enfant (par voie intraveineuse) par l'intermédiaire d'un dispositif de type cathéter mis en place par votre médecin.
- Lorsque NULIBRY est administré via une pompe à perfusion, perfusez NULIBRY à un débit de 1,5 mL par minute.

- Si la quantité (volume) en ml pour la dose de NULIBRY prescrite à votre enfant est inférieure à 2 mL, votre médecin peut vous demander d'administrer NULIBRY en l'injectant lentement à l'aide d'une seringue. Suivez les instructions du médecin pour l'administration de la dose de NULIBRY de votre enfant par injection lente.
- **Suivez les instructions de votre médecin pour l'entretien approprié du dispositif d'accès intraveineux de type cathéter** de votre enfant avant et après avoir administré à une dose de NULIBRY.

Étape 9 : enregistrez l'injection

Après avoir administré chaque dose de NULIBRY, enregistrez les informations relatives à la dose dans un journal de perfusion. Voir la section de ce mode d'emploi appelée « **Informations importantes que vous devez connaître avant la préparation et l'administration de NULIBRY** ».

Étape 10 : élimination

Après l'injection, jetez en toute sécurité toute la solution de NULIBRY inutilisée, la seringue avec le kit d'injection, le flacon et les autres déchets conformément aux instructions de votre pharmacien.

Ne les jetez pas dans les déchets domestiques. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.