

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NULIBRY 9,5 mg poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 12,5 mg fosdenopterin hydrobromide dihydraat equivalent aan 9,5 mg fosdenopterin.

Na reconstitutie met 5 ml steriel water voor injecties, bevat elke ml oplossing 1,9 mg fosdenopterin (1,9 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Wit tot lichtgeel poeder.

De gereconstitueerde oplossing heeft een pH in het bereik van 5-7, een viscositeit van 1,0 cSt, en een osmolariteit binnen het bereik van 260-320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NULIBRY is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met molybdeen-cofactor-deficiëntie (MoCD) Type A.

4.2 Dosering en wijze van toediening

NULIBRY mag alleen worden toegediend als de patiënt een bevestigde genetische diagnose of vermoedelijke diagnose van MoCD Type A heeft.

Patiënten met een vermoedelijke diagnose van MoCD Type A dienen een genetische test te doen voor bevestiging van de diagnose van MoCD Type A. NULIBRY moet worden gestaakt als de diagnose van MoCD Type A niet wordt bevestigd door genetisch tests.

De behandeling met NULIBRY dient in het ziekenhuis te worden gestart en onder toezicht te blijven van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het behandelen van aangeboren stofwisselingsfouten. NULIBRY is een chronische substraatvervangende therapie bedoeld voor langdurig gebruik.

Dosering

Pediatrische patiënten in de leeftijd tot 1 jaar oud (naar zwangerschapsduur)

Bij patiënten jonger dan één jaar oud wordt de aanbevolen dosis NULIBRY stapsgewijs opgebouwd op basis van de zwangerschapsduur.

Voor patiënten jonger dan 1 jaar die te vroeg geboren zijn (zwangerschapsduur < 37 weken), is de aanbevolen startdosis NULIBRY 0,40 mg/kg/dag, eenmaal daags intraveneus toegediend. De dosis moet over een periode van 3 maanden stapsgewijs worden opgebouwd tot de streefdosis van 0,90 mg/kg/dag, zoals weergegeven in Tabel 1.

Voor patiënten jonger dan 1 jaar die als neonaat worden beschouwd (zwangerschapsduur ≥ 37 weken), is de aanbevolen startdosis NULIBRY 0,55 mg/kg/dag, eenmaal daags intraveneus toegediend. De dosis moet over een periode van 3 maanden stapsgewijs worden opgebouwd tot de streefdosis van 0,90 mg/kg/dag, zoals weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1 Startdosis en opbouwschema van NULIBRY voor patiënten jonger dan één jaar naar zwangerschapsduur

Opbouwschema	Vroeggeboorte (zwangerschapsduur van minder dan 37 weken)	Neonaat (zwangerschapsduur 37 weken en ouder)
Aanvangsdosis	0,40 mg/kg eenmaal daags	0,55 mg/kg eenmaal daags
Dosis bij maand 1	0,70 mg/kg eenmaal daags	0,75 mg/kg eenmaal daags
Dosis bij maand 3	0,90 mg/kg eenmaal daags	0,90 mg/kg eenmaal daags

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar en volwassenen

De aanbevolen dosis NULIBRY is 0,90 mg/kg (gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht) eenmaal daags intraveneus toegediend.

Gemiste dosis

Als er een dosis is gemist, dient deze zo snel mogelijk alsnog te worden toegediend. De volgende geplande dosis moet ten minste 6 uur na toediening van de gemiste dosis worden gegeven.

Wijze van toediening

NULIBRY is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

NULIBRY is bedoeld voor toediening met een infusiesnelheid van 1,5 ml/min na reconstitutie met 5 ml steriel water voor injectie. Dosisvolumes lager dan 2 ml kunnen toediening met een spuit door middel van langzame intraveneuze injectie vereisen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Als dit nodig wordt geacht door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, kan NULIBRY thuis worden toegediend door de mantelzorger van de patiënt. Als NULIBRY wordt toegediend door een mantelzorger/de patiënt, moet de mantelzorger/patiënt de gedetailleerde, in de doos meegeleverde "Instructies voor de gebruiker" over de voorbereiding, toediening, bewaring en verwijdering van NULIBRY zorgvuldig lezen en opvolgen.

De beoefenaar in de gezondheidszorg moet het volume NULIBRY berekenen in milliliter (ml) en aan de mantelzorger/patiënt het aantal injectieflacons verstrekken dat nodig is voor elke dosis (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op lichtgevoeligheid

Lichtgevoeligheid is een potentieel risico gebaseerd op *in vitro* en *in vivo* uitgevoerde dierstudies, zie rubriek 5.3.

Patiënten behandeld met fosdenopterin of hun mantelzorgers moeten erop worden gewezen dat patiënten blootstelling aan direct zonlicht en kunstmatige UV-lichtblootstelling (d.w.z. UVA- of UVB-fototherapie) vermijden of minimaliseren en voorzorgsmaatregelen nemen (bijv. gebruik van breedspectrum zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor en kleding, een hoed en zonnebril die beschermt tegen blootstelling aan zonlicht). Mantelzorgers/patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als de patiënt huiduitslag ontwikkelt of als ze symptomen van lichtgevoeligheidsreacties opmerken (roodheid, branderig gevoel van de huid, blaren). Artsen moeten vitamine-D-supplementen overwegen wegens het gebruik van producten tegen zonnebrand en kleding die tegen de zon beschermt, en zij moeten dienovereenkomstig advies geven aan de mantelzorger/patiënt.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met fosdenopterin met andere geneesmiddelen uitgevoerd.

De kans op stofwisselings- en transporteiwit-gebaseerde geneesmiddelinteracties met fosdenopterin is minimaal en gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen heeft waarschijnlijk geen invloed op de farmacokinetiek van fosdenopterin (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van fosdenopterin bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

NULIBRY wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fosdenopterin/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met NULIBRY moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met fosdenopterin.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NULIBRY heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen beschreven in deze rubriek zijn geëvalueerd bij 11 patiënten met MoCD Type A. De meest voorkomende (> 20%) bijwerking die tijdens klinische onderzoeken werd waargenomen, betrof complicaties geassocieerd met een hulpmiddel, die zijn toegeschreven aan de katheter en niet aan fosdenopterin. Geen enkele patiënt hoefde de behandeling te staken vanwege bijwerkingen.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder geclassificeerd volgens MedDRA systeem-/orgaanklasse en frequentie, aan de hand van de volgende frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 geeft een overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen die optraden bij patiënten die met NULIBRY werden behandeld.

Tabel 2 Bijwerkingen die werden gemeld volgens SOK/voorkeursterm en frequentie

Systeem-/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 10\%$)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Complicaties in verband met het hulpmiddel

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aan katheter gerelateerde complicaties

Acht van de tien patiënten die met NULIBRY werden behandeld, ondervonden ten minste één hulpmiddelgerelateerde bijwerking. De bijwerkingen die bij meer dan één patiënt werden gemeld, omvatten complicaties die verband hielden met het hulpmiddel (7 patiënten), hulpmiddeldislocatie en infectie op de katheterplaats (elk 3 patiënten) en extravasatie op de katheterplaats, pijn op de katheterplaats, centrale veneuze katheterisatie, etteren op de katheterplaats, lekkage van het hulpmiddel, occlusie van het hulpmiddel, bacteriëmie, sepsis en infectie van het vasculaire hulpmiddel (elk 2 patiënten).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

De maximaal getolereerde dosis NULIBRY is niet vastgesteld, en er is geen bekend antidotum voor fosdenopterin. In het geval dat een patiënt een dosis NULIBRY krijgt die hoger is dan de beoogde dosis, wordt frequente controle van de vitale functies en de klinische status aanbevolen gedurende minimaal 8 uur na de dosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, verschillende producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling; ATC-code: A16AX19

Werkingsmechanisme

Patiënten met MoCD Type A hebben mutaties in het molybdeen cofactor synthese 1 (MOCS1) gen wat leidt tot een deficiënte MOCS1A/B-afhankelijke synthese van het intermediaire substraat, cPMP. De substraatvervangende therapie met NULIBRY biedt een externe bron van cPMP, dat wordt omgezet naar molybdopterin. Molybdopterin wordt vervolgens omgezet in molybdeencofactor, die nodig is voor de activering van molybdeenafhankelijke enzymen, waaronder sulfietoxidase (SOX), een enzym dat de niveaus van neurotoxische sulfieten vermindert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van NULIBRY en rcPMP werd beoordeeld in een gecombineerde analyse van de 15 patiënten met genetisch bevestigde MoCD Type A die een substraatvervangende therapie met NULIBRY en/of rcPMP kregen, dat hetzelfde actieve deel heeft als fosdenopterin en therapeutisch gelijkwaardig wordt geacht aan NULIBRY.

Van de 15 behandelde patiënten die in de gecombineerde analyse waren opgenomen, was 47% man, 73% blank en 27% Aziatisch; de mediane zwangerschapsduur was 39 weken (bereik 35 tot 41 weken). De mediane leeftijd bij genetische diagnose was 4 dagen bij de 15 patiënten en omvatte 6 patiënten met een prenatale diagnose.

De algehele overleving wordt gepresenteerd in Tabel 3.

Tabel 3 Algehele overleving bij patiënten met MoCD Type A behandeld met NULIBRY of rcPMP

	NULIBRY (of rcPMP) (n=15)
Aantal sterfgevallen (%)	2 (13,3%)
Overlevingskans volgens Kaplan-Meier	
1 jaar	93%
3 jaar	86%
Gemiddelde overlevingstijd (maanden) (mediaan; min, max)	73,2 (64,4; 0, 162)

Afkortingen: rcPMP=recombinant Escherichia coli afgeleid cPMP.

De bevindingen van de algehele overlevingsanalyse werden vergeleken met een onbehandelde controlegroep voor natuurlijk beloop. Over het algemeen was de overleving significant verlengd bij patiënten die NULIBRY kregen in vergelijking met de onbehandelde controlegroep voor natuurlijk beloop.

Vergeleken met de onbehandelde groep voor natuurlijk beloop, hadden patiënten die NULIBRY kregen meer kans om ambulant te zijn, oraal voeding te krijgen, aan te komen, vooruitgang met ontwikkeling te boeken en een hoofdomtrek te bereiken die dicht bij hun leeftijdsgenoten lag. Neurologische schade die voorafgaand aan de behandeling is opgetreden, ook in de baarmoeder, is niet omkeerbaar.

MoCD urinaire biomarkers

Behandeling met NULIBRY resulteerde in een verlaging van de urineconcentraties van S-sulfocysteïne (SSC) bij patiënten met MoCD Type A en de vermindering hield aan bij langdurige

behandeling gedurende 48 maanden. De uitgangswaarde van urinaire SSC genormaliseerd tot creatinine werd gekarakteriseerd bij twee patiënten met een gemiddelde waarde van 92,0 µmol/mmol. Na behandeling met NULIBRY (n=15) varieerden de gemiddelde ± SD-spiegels van urinaire SSC genormaliseerd tot creatinine van 12,9 (±7,3) tot 8,6 (±5,8) µmol/mmol van maand 3 tot het laatste bezoek.

Adolescenten en volwassenen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor adolescenten met een leeftijd van 12 tot 18 jaar oud en volwassenen.

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van fosdenopterin bij gezonde volwassen proefpersonen na een eenmalige intraveneuze toediening van fosdenopterin is samengevat in Tabel 4. Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van fosdenopterin namen ongeveer evenredig toe met toenemende doses.

Tabel 4 Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters na een enkele intraveneuze dosis fosdenopterin bij gezonde proefpersonen

Parameter	0,075 mg/kg ¹	0,24 mg/kg ¹	0,68 mg/kg ¹
C_{max} (ng/ml)	285 (57)	873 (99)	2800 (567)
AUC _{0-inf} (ng*u/ml)	523 (75)	1790 (213)	5960 (1820)

¹ Doses van 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg en 0,68 mg/kg zijn respectievelijk 0,08, 0,27 en 0,76 maal de aanbevolen maximale dosis.

Distributie

Het distributievolume (V_d) van fosdenopterin was ongeveer 300 ml/kg. De plasma-eiwitbinding van fosdenopterin varieerde van 6 tot 12%.

Biotransformatie

Fosdenopterin wordt voornamelijk gemetaboliseerd via niet-enzymatische afbraakprocessen tot een inactief oxidatieproduct van endogeen cPMP.

Onderzoek naar mogelijke geneesmiddeleninteractie

De mogelijkheid van interacties tussen geneesmiddelen op basis van cytochroom P450 (CYP) en/of transporteiwitinteracties werd onderzocht in een aantal *in-vitro*-onderzoeken.

Fosdenopterin remt isozymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4/5 niet wanneer het *in vitro* wordt getest in menselijke levermicrosomen. Er was weinig of geen directe tijdsafhankelijke of metabolismeafhankelijke remming van deze isozymen en de half maximale remmende concentratie (IC_{50})-waarden werden gerapporteerd als > 500 µM. Fosdenopterin toonde geen inductie aan van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Behandeling van gekweekte menselijke hepatocyten met maximaal 100 µM fosdenopterin produceerde weinig of geen toename van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 mRNA en enzymactiviteitsniveaus.

Fosdenopterin remt efflux- of opnametransporteiwitten niet. Remming van P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 µM), OAT3, MATE1, en MATE2-K (20 µM) werd gemeld als < 10% bij 200 µM, terwijl cPMP een lichte remming van MATE2K (25%) en OAT1 (33%) bij 200 µM vertoonde. Fosdenopterin is geen substraat van P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, of MATE2-K, en is mogelijk een zwak substraat voor MATE1.

Eliminatie

De gemiddelde totale lichaamsklaring (CL) van fosdenopterin varieerde van 167 tot 195 ml/uur/kg. De gemiddelde halfwaardetijd van fosdenopterin varieerde van 1,2 tot 1,7 uur.

De renale klaring van fosdenopterin is goed voor ongeveer 40% van de totale lichaamsklaring.

Specifieke patiëntengroepen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van fosdenopterin te evalueren in specifieke patiëntenpopulaties, geïdentificeerd door ras, leeftijd of de aanwezigheid van nier- of leverinsufficiëntie. Het effect van een verminderde lever- of nierfunctie op de farmacokinetiek van fosdenopterin is niet bekend.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van fosdenopterin bij pediatrische MoCD Type A-patiënten zijn vergelijkbaar met die van gezonde volwassen proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering in jonge dieren en genotoxiciteit.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken op het gebied van carcinogeniciteit uitgevoerd met fosdenopterin.

Toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling

Er zijn geen onderzoeken op het gebied van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met fosdenopterin.

Fototoxiciteit

Fosdenopterin was fototoxisch *in vitro* en *in vivo*. Bij ratten werden huidreacties (erytheem, oedeem, schilfering en korsten) en oftalmische en histopathologische veranderingen waargenomen na UV-straling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ascorbinezuur (E300)

Mannitol (E421)

Sucrose

Zoutzuur (E507) (voor correctie van pH)

Natriumhydroxide (E524) (voor correctie van pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

2 jaar

Na reconstitutie

Gereconstitueerde NULIBRY kan worden bewaard bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) of gekoeld (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 4 uur inclusief infusietijd. NULIBRY niet invriezen na reconstitutie. Niet schudden.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 4 uur bij 2 °C tot 8 °C of 15 °C tot 25 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaal gesproken niet langer dan de bovengenoemde omstandigheden wanneer reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende flacon

Bewaren in de vriezer op -25 °C tot -10 °C.

Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml doorzichtige type I-glazen flacon met een aluminium sluiting en butylrubberen stop.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke flacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik en het teveel aan ongebruikte producten moet op de juiste manier worden afgevoerd. Steriel water voor injecties, spuiten, naaldpunten en alcoholdoekjes moeten aan de patiënt worden verstrekt.

Reconstitutie

NULIBRY moet vóór gebruik worden gereconstitueerd met 5 ml steriel water voor injecties. De gereconstitueerde NULIBRY mag niet worden geschud of verwarmd. Aseptische techniek moet worden gebruikt tijdens het voorbereiden en deze instructies moeten worden gevolgd:

1. De totale dosis, het aantal benodigde flacons en het totale gereconstitueerde volume van de dosis op basis van het gewicht en de voorgeschreven dosis van de patiënt moeten worden bepaald. Het dosisvolume kan variëren van 0,4 ml voor een vroeggeboren baby van 2 kg

(0,40 mg/kg/dag) tot 23,7 ml voor een volwassene van 50 kg (0,90 mg/kg/dag). Zie rubriek 4.2. Het aantal flacons dat moet worden gereconstitueerd, wordt bepaald door de dosis van de patiënt door 9,5 mg/flacon (inhoud van één flacon) te delen. Als het berekende aantal flacons cijfers achter de komma bevat, dient dit getal naar boven te worden afgerond naar het eerstvolgende gehele getal.

2. Het vereiste aantal flacons moet uit de vriezer worden gehaald om ze op kamertemperatuur te laten komen (door elke injectieflacon 3 tot 5 minuten voorzichtig tussen de handen te rollen (niet schudden) of gedurende ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur te laten staan).
3. Elke vereiste flacon NULIBRY moet worden gereconstitueerd met 5 ml steriel water voor injecties. Elke flacon wordt gereconstitueerd door langzaam 5 ml water voor injecties tegen de binnenkant van de wand van elke flacon te injecteren. De flacon moet voorzichtig en continu worden gezwenkt totdat het poeder volledig is opgelost. De flacon mag niet worden geschud. Na reconstitutie is de uiteindelijke concentratie van NULIBRY gereconstitueerde oplossing 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Er mag niet meer worden toegediend dan het volume dat correspondeert met de aanbevolen dosis.
4. De gereconstitueerde NULIBRY is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing. NULIBRY moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. NULIBRY mag niet worden gebruikt als er deeltjes aanwezig zijn of als de oplossing is verkleurd.
5. De totale gereconstitueerde dosis moet worden toegediend.

Als gereconstitueerde NULIBRY in de koelkast wordt bewaard, vóór toediening op kamertemperatuur laten komen (door elke injectieflacon 3 tot 5 minuten voorzichtig tussen de handen te rollen (niet schudden) of gedurende ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur te laten staan).

Toediening

NULIBRY is bestemd voor toediening door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg van mening is dat het verantwoord is, kan NULIBRY thuis worden toegediend door de mantelzorger van de patiënt (zie rubriek 4.2). Als NULIBRY kan worden toegediend door een mantelzorger/de patiënt, moet de mantelzorger/patiënt de gedetailleerde instructies over de bereiding, toediening, bewaring en verwijdering van NULIBRY lezen.

NULIBRY is uitsluitend voor intraveneus gebruik. NULIBRY moet worden toegediend met infusieslangen zonder bis(2-ethylhexyl)ftalaat (niet-DEHP) met een filter van 0,2 micron. NULIBRY mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen (let op dat NULIBRY is gereconstitueerd met steriel water voor injecties). NULIBRY mag niet worden toegediend als een infusie met andere geneesmiddelen.

NULIBRY wordt toegediend via een spuitpomp met een snelheid van 1,5 ml per minuut.

Dosisvolumes lager dan 2 ml kunnen toediening met een spuit vereisen via langzame intraveneuze injectie.

Toediening van NULIBRY moet worden voltooid binnen 4 uur na reconstitutie.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van geneesmiddel en toebehoren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal, met inbegrip van materialen die worden gebruikt voor reconstitutie en toediening, dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1684/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15-09-2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voordat NULIBRY in een lidstaat in de handel wordt gebracht, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en vorm van het voorlichtingsmateriaal, inclusief de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsmateriaal is erop gericht medicatiefouten tot een minimum te beperken.

De MAH dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar NULIBRY in de handel wordt gebracht, alle patiënten/mantelzorgers die naar verwachting in de thuisomgeving NULIBRY zullen gebruiken, van het volgende, door de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te verspreiden, voorlichtingsmateriaal worden voorzien:

- Gebruiksaanwijzing
- Infusiedagboek

Gebruiksaanwijzing:

- belangrijke informatie die de patiënt/mantelzorger moet kennen voordat hij/zij NULIBRY gaat reconstitueren en toedienen;
- instructies met betrekking tot de tijd waarover het product dient te worden toegediend;
- een beschrijving van het oplosmiddel voor reconstitutie;
- de tijd waarbinnen het product na reconstitutie dient te worden toegediend;
- stapsgewijze instructies (met afbeeldingen voor het merendeel van de stappen, en tekst en witruimte).

Infusiedagboek:

- Dit dagboek dient te functioneren als een communicatiehulpmiddel tussen de arts, de patiënt en de mantelzorger, met het doel toe te zien op de veiligheid en te beoordelen of er verdere risicobeperkende maatregelen nodig zijn.
- Verder komt in dit dagboek de volgende informatie te staan:
 - contactnummers voor noodgevallen;
 - de dosis en het doseringsschema dat is voorgeschreven door de behandelend arts;
 - een verslag van de toediening door de mantelzorger, zoals toegediende doses, bijwerkingen, medicatiefouten en toedieningscomplicaties in de thuisomgeving.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om te zorgen voor een toereikende bewaking van de veiligheid en werkzaamheid van Nulibry bij de behandeling van patiënten met molybdeen-cofactor-deficiëntie (MoCD) type A, dient de MAH jaarlijks bijgewerkte informatie over de veiligheid en werkzaamheid van Nulibry te verstrekken.	Jaarlijks (waarbij de gegevens jaarlijks opnieuw worden beoordeeld)
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): de MAH dient ter verdere bepaling van de kenmerken van de veiligheid en de werkzaamheid van NULIBRY op de lange termijn bij patiënten met molybdeen-cofactor-deficiëntie (MoCD) type A die met Nulibry worden behandeld, een observationeel, prospectief onderzoek uit te voeren en de resultaten hiervan in te dienen.	Jaarlijks (waarbij de gegevens jaarlijks opnieuw worden beoordeeld).

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NULIBRY 9,5 mg poeder voor oplossing voor injectie
fosdenopterin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat fosdenopterin hydrobromide dihydraat equivalent aan 9,5 mg fosdenopterin. Na reconstitutie met 5 ml steriel water voor injecties bevat elke ml concentraat fosdenopterin hydrobromide dihydraat equivalent aan 1,9 mg fosdenopterin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bestanddelen: ascorbinezuur, mannitol, sucrose, zoutzuur, natriumhydroxide. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer bij -25 °C tot -10 °C
Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TMC Pharma (EU) Ltd

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1684/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aangevraagd.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

NULIBRY 9,5 mg poeder voor injectie
fosdenopterin
IV-gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

9,5 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NULIBRY, 9,5 mg, poeder voor oplossing voor injectie. fosdenopterin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NULIBRY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NULIBRY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat NULIBRY is

NULIBRY bevat de werkzame stof fosdenopterin.

NULIBRY wordt gegeven aan mensen met de genetische ziekte molybdeen-cofactor-deficiëntie (MoCD) Type A. Het middel wordt aan mensen gegeven wanneer artsen vermoeden dat zij MoCD Type A kunnen hebben. Het moet levenslang worden voortgezet als MoCD Type A wordt bevestigd in een genetische test.

Wat is molybdeen-cofactor-deficiëntie (MoCD) Type A?

MoCD Type A is een zeldzame aangeboren stoornis van de natuurlijke chemische processen die nodig zijn voor de werking van uw lichaam (metabolisme). Tekenen van deze genetische ziekte verschijnen meestal kort na de geboorte en omvatten problemen met voeden en epileptische aanvallen. Andere tekenen zijn een verminderd bewustzijn of reactie op de omgeving, een toename van schrikreacties op een plotselinge gebeurtenis en zwakke of stijve spieren.

MoCD Type A wordt veroorzaakt door een fout in het gen dat MOCS1 wordt genoemd. Dit verhindert het lichaam om een essentiële stof, die cyclisch pyranopterinmonofosfaat wordt genoemd, aan te maken. Wanneer deze stof ontbreekt, kunnen bepaalde verbindingen (sulfieten) die in het lichaam worden gevormd niet worden afgebroken. Deze verbindingen zijn giftig voor de hersenen en kunnen de ontwikkeling van een kind negatief beïnvloeden of vertragen.

Hoe NULIBRY werkt

NULIBRY biedt de ontbrekende stof die u of uw kind nodig heeft om de schadelijke sulfietverbindingen af te breken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u NULIBRY gebruikt.

Patiënten die NULIBRY gebruiken, kunnen gevoelig worden voor direct zonlicht en ultraviolet licht. Tijdens de behandeling met fosdenopterin moeten patiënten blootstelling aan zonlicht vermijden en zonnebrandcrème, beschermende kleding en zonnebrillen dragen bij blootstelling aan de zon. Vertel het uw arts onmiddellijk als u of uw kind huiduitslag, roodheid of blaren krijgt op delen van de huid die aan de zon worden blootgesteld, of als u of uw kind een branderig gevoel van de huid ervaart.

Vanwege het gebruik van zonnebrandcrème en beschermende kleding tegen de zon, kan uw arts zo nodig extra vitamine D voorschrijven.

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Het is onwaarschijnlijk dat NULIBRY invloed heeft op of wordt beïnvloed door andere geneesmiddelen. Gebruikt u of uw kind naast NULIBRY nog andere geneesmiddelen, heeft u/hij/zij dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u/hij/zij binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

NULIBRY bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoe NULIBRY wordt toegediend

NULIBRY wordt via een katheter in een ader geïnjecteerd.

Een arts die ervaring heeft met het behandelen van aangeboren stoornissen in het metabolisme zal de behandeling met NULIBRY starten en begeleiden.

NULIBRY kan thuis worden toegediend. Voordat u dit voor de eerste keer doet, zal uw arts of verpleegkundige u aanleren hoe u het geneesmiddel bereidt en uzelf of uw kind een dosis NULIBRY geeft.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u of uw kind over het juiste gebruik van NULIBRY? Neem dan contact op met uw arts.

Hoeveel moet u gebruiken?

De dosis is afhankelijk van de leeftijd en het lichaamsgewicht van uw kind. U geeft de dosis elke dag eenmaal. Uw arts zal de dosis bepalen die u moet geven.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Vertel het uw arts onmiddellijk als u denkt dat er bij u of uw kind meer NULIBRY is toegediend dan is voorgeschreven.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als een dosis NULIBRY wordt overgeslagen, geef de gemiste dosis dan zo snel mogelijk. Wacht ten minste 6 uur voordat u de volgende dosis geeft.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als een van de bijwerkingen optreedt of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter staan.

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak voor en zijn gerelateerd aan het medisch hulpmiddel voor injectie (katheter) en niet aan het geneesmiddel. Deze komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers:

- Problemen die te maken hebben met de katheter, zoals pijn, etteren, roodheid of ontsteking

Complicaties in verband met de katheter

U of uw kind krijgt een medisch hulpmiddel voor injectie (hulpmiddel van het kathetertype). Dit wordt gebruikt om geneesmiddelen in het bloed van u of uw kind te injecteren. U kunt of uw kind kan last van complicaties krijgen die verband houden met de katheter. Volg de instructies van uw arts of verpleegkundige voor het verzorgen van dit hulpmiddel vóór en na toediening van een dosis NULIBRY.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende flacon

Bewaren in de vriezer bij -25 °C tot -10 °C.

Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Opslag van de gereconstitueerde (gemengde) NULIBRY

De gereconstitueerde NULIBRY kan worden bewaard bij kamertemperatuur (15 °C - 25 °C) of in de koelkast (2 °C - 8 °C) gedurende maximaal 4 uur, inclusief de tijd die nodig is om NULIBRY toe te dienen.

Als gereconstitueerde NULIBRY in de koelkast wordt bewaard, laat het dan op kamertemperatuur komen (door elke injectieflacon voorzichtig 3 tot 5 minuten tussen de handen te rollen of ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur te laten staan) vóór toediening van NULIBRY.

- Niet verwarmen.
- NULIBRY niet invriezen na reconstitutie.
- Niet schudden.

De gereconstitueerde oplossing moet een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing zijn. Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes in de oplossing merkt of als deze verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen, met inbegrip van materialen die worden gebruikt voor reconstitutie en toediening, niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat

u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is fosdenopterin 9,5 mg. Elke flacon bevat fosdenopterin hydrobromide dihydraat equivalent aan 9,5 mg fosdenopterin.
- De andere stoffen in dit middel zijn: ascorbinezuur (E300), mannitol (E421), sucrose, zoutzuur (E507), natriumhydroxide (E524) (zie rubriek 2 'NULIBRY bevat natrium').

Hoe ziet NULIBRY eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NULIBRY is een wit tot lichtgeel poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Elke verpakking bevat één flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is bestemd voor de voorbereiding en toediening van NULIBRY:

Instructies voor gebruik over het voorbereiden en toedienen van NULIBRY

Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u voor de eerste keer een dosis NULIBRY reconstitueert (mengt) en toedient en telkens wanneer u een NULIBRY-navulling krijgt. Deze informatie is geen vervanging voor gesprekken met uw arts over de medische aandoening van uw kind of zijn/haar behandeling. Spreek altijd met uw arts als u twijfelt.

Uw arts moet u laten zien hoe u op de juiste manier de voorgeschreven dosis NULIBRY van uw kind moet bereiden en toedienen voordat u dit voor de eerste keer zelf gaat doen.

NULIBRY wordt toegediend in de ader van uw kind (intraveneus), via een hulpmiddel dat bestaat uit een kunststofbuisje met naald en dat door uw arts of verpleegkundige wordt geplaatst. Volg altijd de specifieke instructies van uw arts of verpleegkundige.

Belangrijke informatie die u moet weten voordat u NULIBRY voorbereidt en toedient

- De dosis NULIBRY van uw kind is gebaseerd op zijn/haar leeftijd en lichaamsgewicht. Uw arts of verpleegkundige zal de hoeveelheid NULIBRY voor uw kind bepalen die nodig is voor elke dosis. De hoeveelheid NULIBRY die nodig is voor elke dosis en het aantal flacons dat nodig is om elke dosis voor te bereiden, kunnen bij elk bezoek aan uw arts veranderen. De dosis wordt gemeten als de toe te dienen milliliter (ml) oplossing.
- Als u of de mantelzorger van uw kind NULIBRY thuis toedient, zal uw arts of verpleegkundige aanraden om een infusiedagboek bij te houden, met daarin in ieder geval:
 - de datum van elke dosis NULIBRY;
 - het aantal flacons dat wordt gebruikt om elke dosis voor te bereiden;
 - het partijnummer van elke gebruikte NULIBRY flacon;
 - de totale hoeveelheid (ml) NULIBRY die werd toegediend;
 - start- en eindtijd van de dosis;
 - een gedeelte waarin bijwerkingen, medicatiefouten en complicaties met de toediening kunnen worden genoteerd.

Zorg ervoor dat u deze informatie actueel houdt wanneer de dosis verandert. Neem uw infusiedagboek mee naar elk vervolgspraak met uw arts. Zorg ervoor dat uw arts of apotheker de volgende informatie invult in uw infusiedagboek:

- de dosis NULIBRY van uw kind in milliliter (ml)
- het aantal flacons dat nodig is voor het voorbereiden van elke dosis
- NULIBRY wordt geleverd als een poeder in een flacon. Elke flacon NULIBRY moet vóór gebruik worden bereid met 5 ml steriel water voor injecties om het poeder op te lossen en een oplossing te maken.

De oplossing niet bereiden met iets anders dan steriel water voor injecties.

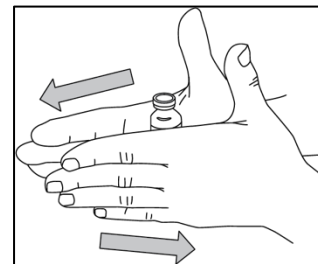
NULIBRY moet binnen 4 uur na bereiding van de oplossing worden toegediend. U mag de bereide oplossing van NULIBRY bij kamertemperatuur of in de koelkast bewaren gedurende maximaal 4 uur, inclusief de tijd die nodig is om de dosis toe te dienen. Als u de bereide dosis NULIBRY niet binnen 4 uur toedient, moet de door u bereide oplossing in zijn geheel worden afgevoerd. Zie rubriek 5 van de bijsluiters “**Hoe bewaart u dit middel?**”

Voorbereiding op het toedienen van NULIBRY

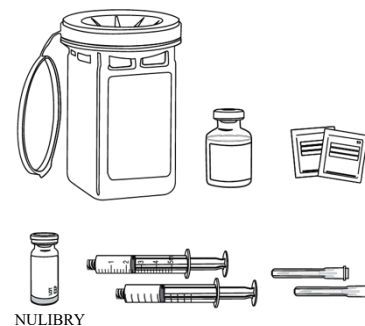
Stap 1: Verzamel benodigdheden

- Gebruik een schoon, vlak werkoppervlak.
- Haal het juiste aantal flacons NULIBRY uit de vriezer dat nodig is om de voorgeschreven dosis van uw kind voor te bereiden. Mogelijk heeft u meer dan 1 flacon nodig om de totale hoeveelheid te bereiden die nodig is voor 1 dosis. Laat de flacons NULIBRY op kamertemperatuur komen. Dit kan worden gedaan door elke flacon voorzichtig tussen uw handen te rollen gedurende 3 tot 5 minuten, zoals

weergegeven, of door de flacons ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur te laten liggen.



- Verzamel benodigdheden voor het voorbereiden en geven van een dosis NULIBRY:
 - 1 flacon steriel water voor injectie voor elke flacon NULIBRY die nodig is voor 1 dosis.
 - Controleer de houdbaarheidsdatum op de flacon NULIBRY. Gebruik de flacon niet als de houdbaarheidsdatum is verstreken.
 - Gebruik de flacon niet als de verzegeling op de flacon is verbroken of ontbreekt.
 - 1 steriele spuit van 5 ml voor elke flacon NULIBRY die nodig is voor 1 dosis, gebruikt om NULIBRY te bereiden met steriel water voor injectie
 - Een tweede steriele spuit die groot genoeg is om de totale hoeveelheid NULIBRY te bevatten die nodig is voor één dosis. Uw arts, verpleegkundige of apotheker moet u vertellen welke grootte en welk type spuit u moet gebruiken.
 - steriele naalden (18-gauge aanbevolen)
 - alcoholdoekjes
 - handschoenen, als uw arts of verpleegkundige u heeft geïnstrueerd handschoenen te dragen bij het bereiden en toedienen van NULIBRY
 - 1 intraveneuze toedieningsset is vereist met een specifieke slang [infuusslang zonder bis(2-ethylhexyl)ftalaat (niet-DEHP) met een filter van 0,2 micron]
 - 1 infuuspomp die wordt gebruikt om de dosis NULIBRY toe te dienen volgens de instructies van uw arts
 - andere materialen, indien aanbevolen door uw arts om het hulpmiddel (het kunststofbuisje met naald) van uw kind goed te verzorgen voor en na het toedienen van een dosis NULIBRY
 - Alle andere materialen die door uw apotheker worden verstrekt om geneesmiddelen af te voeren die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.



Stap 2: Was uw handen

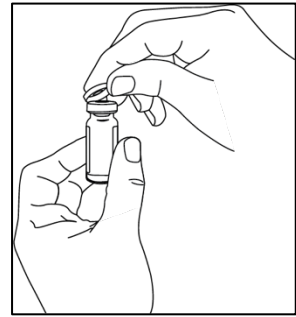
- Was uw handen goed met zeep en water. Gebruik een schone handdoek om uw handen af te drogen of laat ze aan de lucht drogen.
- Als u is verteld om handschoenen te dragen om NULIBRY voor te bereiden en toe te dienen, trek ze dan nu aan.

Stap 3: Bereid de flacons voor

- Verwijder de dop van elke flacon met steriel water voor injectie die nodig is.

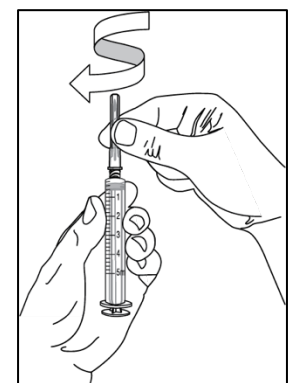
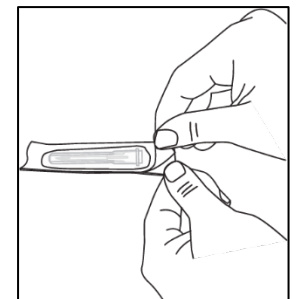
- Reinig de rubberen stop van elke flacon met een alcoholdoekje en laat aan de lucht drogen. Blaas niet op de stop om deze sneller te drogen.

Let op: Als u de stop van de flacon aanraakt, moet u deze opnieuw reinigen met een alcoholdoekje.

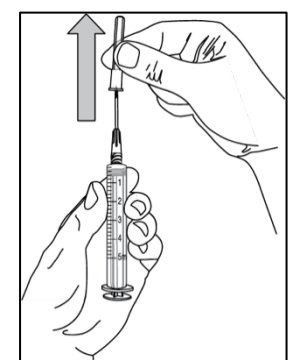
**Stap 4: Bereid de spuit voor die wordt gebruikt voor het opzuigen van steriel water voor injectie**

- Open de verpakking van een naald. Verwijder het naaldkapje nog **niet**.

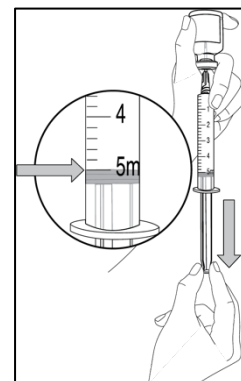
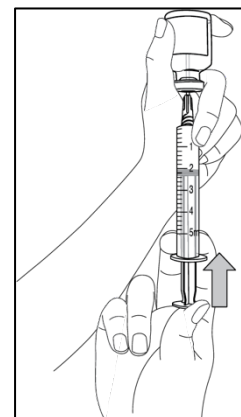
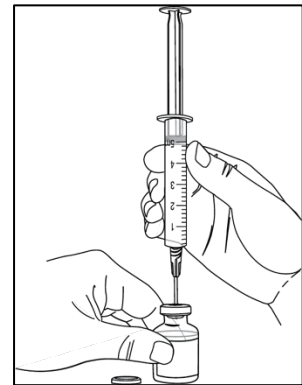
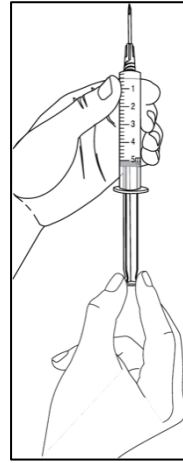
- Open de verpakking van een spuit van 5 ml. Schroef de naald aan de punt van de spuit door te draaien in de richting van de pijl, zoals weergegeven. Uw naald en spuit kunnen er anders uitzien dan de getoonde naald en spuit.

**Stap 5: Vul de spuit met steriel water voor injectie**

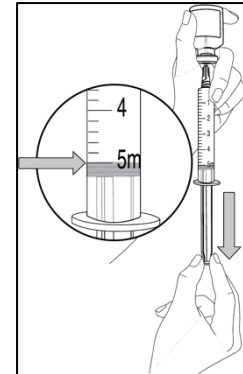
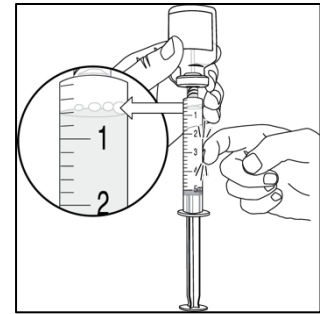
- Verwijder het naaldkapje door het recht van de naald af te trekken. Raak de naald **niet** aan, of laat de naald niet in contact komen met andere oppervlakken.



- Houd het hoofdgedeelte van de spuit in één hand. Gebruik uw andere hand om de zuiger van de spuit naar beneden te trekken totdat de bovenkant van de zuiger de lijn van 5 ml op de spuit bereikt.
- Houd de flacon met steriel water voor injectie stevig op uw werkoppervlak en steek de naald in het midden van de stop van de flacon.
- Draai langzaam de flacon ondersteboven. Controleer of de punt van de naald niet in het water zit. Duw vervolgens de zuiger omhoog om alle lucht uit de spuit in de flacon te duwen.
- Beweeg vervolgens de naald zodat de punt in het water zit. Trek langzaam de zuiger van de spuit naar beneden om de spuit te vullen met 5 ml steriel water voor injectie.

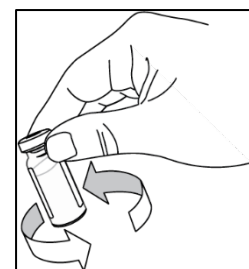
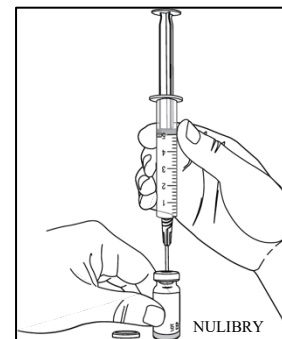


- Tik met uw vingers op de spuit totdat er luchtbelletjes naar de bovenkant van de spuit stijgen en duw vervolgens voorzichtig de zuiger omhoog om de lucht uit de spuit te duwen.
- Controleer na het verwijderen van de luchtbelletjes de spuit om er zeker van te zijn dat er 5 ml oplossing in de spuit zit voordat u de naald uit de flacon verwijdert. Blijf vloeistof opzuigen totdat u 5 ml bereikt. Niet minder gebruiken.



Stap 6: Reconstitueer NULIBRY

- Verwijder de dop van de flacon met NULIBRY.
- Reinig de rubberen stop op de flacon met NULIBRY met een nieuw alcoholdoekje.
- Houd de NULIBRY flacon stevig op uw werkoppervlak. Neem de spuit met het steriele water voor injectie en steek de naald langzaam in het midden van de stop van de flacon.
- Duw langzaam de zuiger naar beneden om het steriele water voor injectie helemaal in de flacon te spuiten. Verwijder vervolgens voorzichtig de naald uit de flacon. Voer de gebruikte naald en spuit meteen af zoals uw apotheker u heeft geïnstrueerd, zodat niemand gewond kan raken. Probeer de naaldkap **niet** opnieuw op de naald te plaatsen. Zie rubriek 5 “**Hoe bewaart u dit middel?**”
- Draai de flacon voorzichtig continu rond totdat het poeder volledig is opgelost. De injectieflacon **niet** schudden.



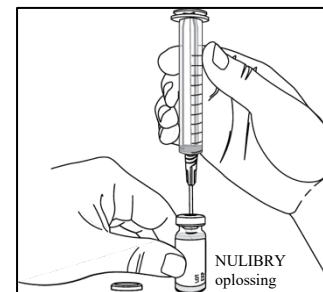
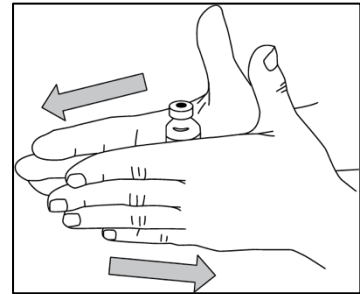
- **Herhaal stappen 4 tot en met 6 als er meer dan 1 flacon NULIBRY nodig is om de voorgeschreven dosis NULIBRY van uw kind voor te bereiden.**
- **Gebruik een nieuwe spuit van 5 ml en een nieuwe naald voor elke flacon NULIBRY.**

Let op: na bereiding moet de NULIBRY-oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel zijn.

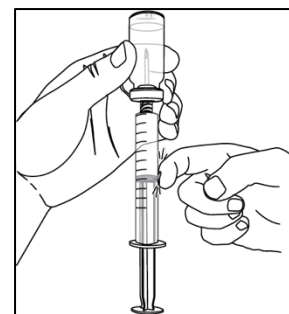
- **Niet** gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is of als deze deeltjes bevat. Als de oplossing verkleurd of troebel is of als er deeltjes aanwezig zijn:
 - Gooi de flacon **niet** weg. De apotheker u kan vragen deze terug te brengen.
 - Vertel het uw apotheker en vraag om een vervangende flacon.

Stap 7: Bereid een spuit met de voorgeschreven dosis NULIBRY

- Als u de bereide NULIBRY-oplossing in de koelkast heeft bewaard, verwijdt u de flacons met bereide NULIBRY-oplossing uit de koelkast en laat u ze op kamertemperatuur komen. Dit kan worden gedaan door elke flacon voorzichtig tussen uw handen te rollen gedurende 3 tot 5 minuten, zoals weergegeven (niet schudden), of door de flacons ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur te laten liggen.
- Open de verpakking van een nieuwe steriele naald. Verwijder het naaldkapje nog **niet**.
- Open de verpakking van een steriele wegwerpspuit die groot genoeg is om het totale volume NULIBRY te bevatten dat nodig is voor één dosis. Bevestig de naald met een draaibeweging aan de punt van de spuit. Verwijder het naaldkapje nog **niet**.
- Reinig de stop van de flacon van elke bereide NULIBRY-flacon met een nieuw alcoholdoekje.
- Verwijder het naaldkapje door het recht van de naald af te trekken. **Raak de naald niet** aan, of laat de naald niet in contact komen met andere oppervlakken.
- Houd de spuit in één hand. Steek de naald in het midden van de stop van de NULIBRY-flacon en draai de flacon langzaam ondersteboven.

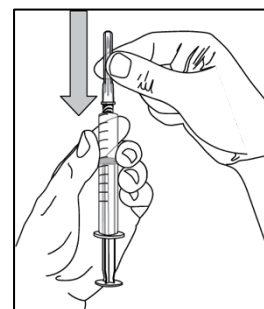
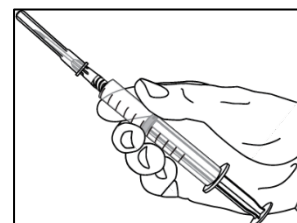
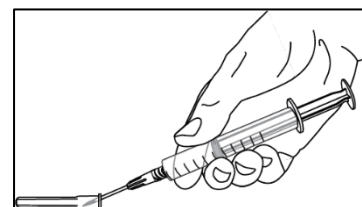
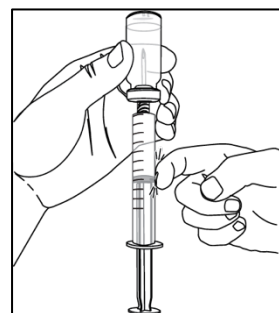
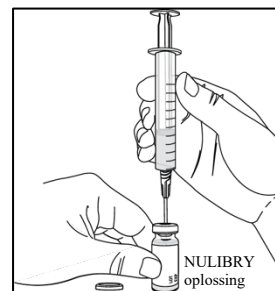


- Beweeg vervolgens de naald zodat de punt in de NULIBRY-oplossing zit. Trek de zuiger van de spuit langzaam terug om de spuit te vullen met de hoeveelheid NULIBRY-oplossing in ml voor de voorgeschreven dosis van uw kind.
- Verwijder eventuele luchtbellens uit de spuit. Tik op de zijkant van de spuit zodat eventuele belletjes naar de bovenkant van de flacon stijgen. Duw de zuiger omhoog om eventuele luchtbellens terug in de flacon te duwen. Controleer of de juiste hoeveelheid NULIBRY-oplossing in de spuit is getrokken. Trek indien nodig de zuiger iets naar beneden totdat de voorgeschreven hoeveelheid NULIBRY-oplossing in de spuit zit.

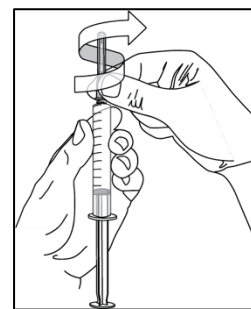


Volg de onderstaande stappen als meer dan 1 flacon NULIBRY nodig is om de totale hoeveelheid oplossing te maken die nodig is voor 1 dagelijkse dosis.

- Verwijder de naald en spuit uit de eerste flacon NULIBRY. Houd de spuit in één hand. Steek de naald in het midden van de stop van de volgende NULIBRY flacon en draai de flacon langzaam ondersteboven.
- Beweeg vervolgens de naald zodat de punt in de NULIBRY-oplossing zit. Trek de zuiger van de spuit langzaam naar beneden om de spuit te vullen met de hoeveelheid NULIBRY-oplossing in ml voor de voorgeschreven dosis van uw kind.
- Verwijder eventuele luchtbelletjes uit de spuit. Tik op de zijkant van de spuit zodat eventuele belletjes naar de bovenkant van de flacon stijgen. Duw de zuiger omhoog om eventuele luchtbelletjes terug in de flacon te duwen. Controleer vervolgens of de voorgeschreven hoeveelheid NULIBRY-oplossing in de spuit is getrokken. Trek indien nodig de zuiger iets naar beneden totdat de totale voorgeschreven hoeveelheid NULIBRY-oplossing in de spuit zit.
- Herhaal deze stap als er extra flacons NULIBRY nodig zijn om de dosis van uw kind aan te vullen.
- Wanneer de naald uit de laatste flacon NULIBRY wordt verwijderd, zit de volledige bereide dosis NULIBRY in 1 spuit.
- Plaats het naaldkapje terug voordat u de naald uit de spuit haalt door het kapje op een plat oppervlak te leggen en de naald in het kapje te schuiven zoals aangegeven. Houd met één hand de spuit vast en gebruik de naald om het deksel "op te scheppen". Zodra het kapje op de naald zit, gebruikt u de andere hand om het kapje op het middenstuk van de naald vast te zetten.



- Haal de afgedekte naald van de punt van de spuit af met een draaiende beweging in de richting van de pijl zoals afgebeeld. Raak de punt van de spuit **niet** aan na het verwijderen van de naald.
- Voer de naald op de juiste manier af. Zie rubriek 5 “**Hoe bewaart u dit middel?**”
- Voer de gebruikte NULIBRY flacon(s) na gebruik af, zelfs als er nog geneesmiddel in de flacon zit, volgens de instructies van uw apotheker. Gooi het niet weg met het huisvuil.
- De dosis NULIBRY is nu klaar om aan uw kind te worden gegeven.



Stap 8: Het geven van een dosis NULIBRY

- NULIBRY wordt toegediend in de ader van uw kind (intraveneus) via een hulpmiddel dat bestaat uit een kunststofbuisje met naald en dat door uw arts is geplaatst.
- Wanneer NULIBRY via een infuuspomp wordt toegediend, laat het infuus van NULIBRY met een snelheid van 1,5 ml per minuut lopen.
- Als de hoeveelheid (volume) in ml voor de voorgeschreven dosis NULIBRY van uw kind minder dan 2 ml is, kan uw arts u vertellen NULIBRY toe te dienen door het middel langzaam met een spuit te injecteren. Volg de instructies van uw arts voor het toedienen van de dosis NULIBRY van uw kind door middel van een langzame injectie.
- **Volg de instructies van uw arts voor de juiste verzorging van het hulpmiddel voor intraveneuze toegang van uw kind (het kunststofbuisje met naald), vóór en na het toedienen van een dosis NULIBRY.**

Stap 9: Noteer de injectie

Noteer, na toediening van elke dosis NULIBRY, informatie over de dosis in een infusiedagboek. Zie het gedeelte van deze instructies voor gebruik genaamd “**Belangrijke informatie die u moet weten voordat u NULIBRY voorbereidt en toedient.**”

Stap 10: Vernietiging

Voer na toediening van de injectie alle ongebruikte NULIBRY-oplossing, de spuit met de injectieset, de flacon en andere afvalmaterialen veilig af volgens de instructies van uw apotheker. Gooi het niet weg met het huisvuil. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.