

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

NULIBRY 9,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 12,5 mg fosdenopterinhydrobromiddihydrat tilsvarende 9,5 mg fosdenopterin.

Etter rekonstituering med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, inneholder hver ml oppløsning 1,9 mg fosdenopterin (1,9 mg/ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver for injeksjon).

Hvitt til svakt gult pulver.

Den rekonstituerte oppløsningen har en pH i området 5–7, en viskositet på 1,0 cSt og en osmolaritet innenfor området 260–320 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

NULIBRY er indisert for behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

NULIBRY skal kun administreres hvis pasienten har en bekreftet genetisk diagnose eller presumptiv diagnose av MoCD type A.

Pasienter med en presumptiv diagnose av MoCD type A må ha en genetisk test for å bekrefte diagnosen av MoCD type A. NULIBRY må avbrytes hvis diagnosen MoCD type A ikke bekreftes ved genetisk testing.

Behandling med NULIBRY skal igangsettes og overvåkes på sykehus av helsepersonell som har erfaring med behandling av medfødt metabolismefeil. NULIBRY er en kronisk substraterstatningsterapi beregnet for langtidsbruk.

Dosering

Pediatrisk populasjon under 1 år (etter gestasjonsalder)

Hos pasienter under ett år titreres den anbefalte dosen av NULIBRY basert på gestasjonsalder.

For pasienter under 1 år som er prematur nyfødt (gestasjonsalder < 37 uker), er den anbefalte startdosen av NULIBRY 0,40 mg/kg/dag administrert intravenøst én gang daglig. Dosen skal titreres til måldosen på 0,90 mg/kg/dag over en periode på 3 måneder som vist i Tabell 1.

For pasienter under 1 år som er nyfødte (gestasjonsalder ≥ 37 uker), er den anbefalte startdosen av NULIBRY 0,55 mg/kg/dag administrert intravenøst én gang daglig. Dosen skal titreres til måldosen på 0,90 mg/kg/dag over en periode på 3 måneder som vist i Tabell 1.

Tabell 1 Startdose og titreringsplan for NULIBRY for pasienter under ett år etter gestasjonsalder

Titreringsplan	Prematur nyfødt (gestasjonsalder mindre enn 37 uker)	Nyfødt til termin (gestasjonsalder 37 uker og eldre)
Startdose	0,40 mg/kg én gang daglig	0,55 mg/kg én gang daglig
Dose ved måned 1	0,70 mg/kg én gang daglig	0,75 mg/kg én gang daglig
Dose ved måned 3	0,90 mg/kg én gang daglig	0,90 mg/kg én gang daglig

Pediatrisk populasjon fra 1 år til mindre enn 18 år og voksne

Den anbefalte dosen av NULIBRY 0,90 mg/kg (basert på faktisk kroppsvekt) administrert intravenøst én gang daglig.

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, bør dosen gis så snart som mulig. Den neste planlagte dosen må gis minst 6 timer etter administrering av den glemte dosen.

Administrasjonsmåte

NULIBRY er kun til intravenøs bruk.

NULIBRY er beregnet for administrering med en infusjonshastighet på 1,5 ml/minutt etter rekonstituering med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Dosevolumer under 2 ml kan kreve sprøyteadministrering ved langsomt intravenøst trykk.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

Hvis det anses som passende av helsepersonell, kan NULIBRY administreres hjemme av pasientens omsorgsperson. Hvis NULIBRY administreres av en omsorgsperson/pasient, må omsorgspersonen/pasienten lese nøye gjennom og følge de detaljerte "Instruksjoner for brukeren" om klargjøring, administrasjon, oppbevaring og kassering av NULIBRY som finnes i esken.

Helsepersonell skal beregne og levere volumet av NULIBRY i milliliter (ml) og antall hetteglass som trengs for hver dose til omsorgspersonen/pasienten, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mulighet for fotosensitivitet

Fotosensitivitet er en potensiell risiko basert på *in vitro*- og *in vivo*-dyrestudier, se pkt. 5.3.

Fosdenopterinbehandlede pasienter eller deres omsorgspersoner må informeres om at pasienter må unngå eller minimere eksponering for direkte sollys og kunstig UV-lyseksponering (dvs. UVA- eller UVB-fototerapi) og ta forholdsregler (f.eks. bruke bredspektret solkrem med høy solbeskyttelsesfaktor, og bruke klær, en hatt og solbriller som beskytter mot soleksponering). Omsorgspersoner/pasienter må rådes til å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis pasienten får utslett eller hvis de merker symptomer på fotosensitivitetsreaksjoner (rødhet, brennende følelse i huden, blemmer). Leger bør overveie D-vitamintilskudd på grunn av bruken av solfaktor og solbeskyttende klær og gi råd i overensstemmelse med dette.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med kliniske legemidler er blitt utført med fosdenopterin.

Sannsynligheten for metabolismebasert og transportørbasert legemiddel-legemiddel-interaksjoner med fosdenopterin er minimal, og samtidig administrering av andre legemidler vil sannsynligvis ikke påvirke farmakokinetikken til fosdenopterin (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av fosdenopterin hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

NULIBRY er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om fosdenopterin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med NULIBRY skal seponeres/avstås fra.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har ikke blitt utført med fosdenopterin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

NULIBRY har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Bivirkningene beskrevet i dette avsnittet ble evaluert hos 11 pasienter med MoCD type A. Den hyppigste (> 20 %) bivirkningen som ble observert i kliniske studier var komplikasjoner forbundet med enheten, som har blitt tilskrevet kateteret og ikke fosdenopterin. Ingen pasienter måtte avbryte behandlingen sin på grunn av bivirkninger.

Bivirkningstabell

Bivirkningene (ADR-er) klassifiseres etter MedDRA organklasser og hyppighet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2 viser de vanligste ADR-er som forekom hos pasienter behandlet med NULIBRY.

Tabell 2 Bivirkninger rapportert etter SOC/PT og hyppighet

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 10\%$)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Komplikasjoner forbundet med enheten

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kateterrelaterte komplikasjoner

Åtte av ti pasienter behandlet med NULIBRY opplevde minst én enhetsrelatert bivirkning. Hendelsene som ble rapportert hos mer enn én pasient, inkluderte komplikasjoner forbundet med enheten (7 pasienter), dislokasjon og infeksjon på kateterstedet (3 pasienter hver), og ekstravasasjon på kateterstedet, smerte på kateterstedet, kateterisering i sentralvenen, eksudat på kateterstedet, lekkasje på enheten, okklusjon av enheten, bakteriemi, sepsis og infeksjon på den vaskulære enheten (2 pasienter hver).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Maksimal tolerert dose av NULIBRY er ikke fastslått, og det er ingen kjent motgift mot fosdenopterin. Hvis en pasient får en dose NULIBRY som er større enn den tiltenkte dosen, anbefales hyppig overvåking av vitale tegn og klinisk status i minst 8 timer etter dosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftemidler; ATC-kode: A16AX19

Virkningsmekanisme

Pasienter med MoCD type A har mutasjoner i Molybden-kofaktorsyntese 1 (MOCS1)-genet som fører til mangelfull MOCS1A/B-avhengig syntese av mellomsubstratet, cPMP. Substraterstatningsterapi med NULIBRY gir en eksogen kilde til cPMP, som konverteres til molybdopterin. Molybdopterin omdannes deretter til molybdenkofaktor, som er nødvendig for aktivering av molybdenavhengige enzymer, inkludert sulfittoksidase (SOX), et enzym som reduserer nivåer av nevrotoksiske sulfitter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av NULIBRY og rcPMP ble vurdert i en kombinert analyse av de 15 pasientene med genetisk bekreftet MoCD type A som fikk substraterstatningsterapi med NULIBRY og/eller rcPMP, som har samme aktive enhet som fosdenopterin og anses terapeutisk tilsvarende som NULIBRY.

Av de 15 behandlede pasientene som var inkludert i den kombinerte analysen, var 47 % menn, 73 % var hvite og 27 % var asiatiske; den gjennomsnittlige gestasjonsalderen var 39 uker (område 35 til 41 uker). Median alder ved genetisk diagnose var 4 dager for de 15 pasientene og omfattet 6 pasienter med prenatal diagnose.

Total overlevelse er presentert i Tabell 3.

Tabell 3 Total overlevelse hos pasienter med MoCD type A behandlet med NULIBRY eller rcPMP

	NULIBRY (eller rcPMP) (n=15)
Antall dødsfall (%)	2 (13,3 %)
Kaplan Meier-overlevelsessannsynlighet	
1 år	93 %
3 år	86 %
Gjennomsnittlig overlevelsestid (måneder) (median, min, maks)	73,2 (64,4; 0, 162)

Forkortelser: KI=konfidensintervall; rcPMP=rekombinant Escherichia coli-derivert cPMP.

Funn fra den totale overlevelsesanalysen ble sammenlignet med en ubehandlet naturlig historikkontrollgruppe. Totalt var overlevelse signifikant forlenget hos pasienter som fikk NULIBRY sammenlignet med den ubehandlede naturlige historikkontrollgruppen.

Sammenlignet med den ubehandlede naturlige historikkgruppen var det mer sannsynlig at pasienter som fikk NULIBRY var i bevegelse, matet oralt, opplevde vektøkning, utvikling og oppnåelse av en hodeomkrets nærmere deres aldersavstemte jevnaldrende. Nevrologisk skade som oppsto før behandlingen, inkludert in utero, er ikke reversibel.

MoCD-urinbiomarkører

Behandling med NULIBRY resulterte i en reduksjon i urinkonsentrasjoner av S-sulfocystein (SSC) hos pasienter med MoCD type A, og reduksjonen ble opprettholdt ved langtidsbehandling over 48 måneder. Baselinenivået av urin-SSC normalisert til kreatinin ble karakterisert hos to pasienter med en gjennomsnittsverdi på 92,0 µmol/mmol. Etter behandling med NULIBRY (n=15), varierte de gjennomsnittlige ± SD-nivåene av urin-SSC normalisert til kreatinin fra 12,9 (±7,3) til 8,6 (±5,8) µmol/mmol fra måned 3 til siste besøk.

Ungdom og voksen populasjon

Det finnes begrensede data hos ungdom i alderen 12 til mindre enn 18 år og voksne.

Særskilt grunnlag

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til fosdenopterin hos friske voksne forsøkspersoner etter en enkel intravenøs administrering av fosdenopterin er oppsummert i Tabell 4. Området under plasmakonsentrasjon-tid-kurven (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) av fosdenopterin økte på en tilnærmet proporsjonal måte med økende doser.

Tabell 4 Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametere etter en enkelt intravenøs dose av fosdenopterin hos friske forsøkspersoner

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

¹ 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg og 0,68 mg/kg doser er henholdsvis 0,08; 0,27 og 0,76 ganger anbefalt maksimal dose.

Distribusjon

Volumet av distribusjon (Vd) av fosdenopterin var omtrent 300 ml/kg. Plasmaproteinbindingen av fosdenopterin varierte fra 6 til 12 %.

Biotransformasjon

Fosdenopterin metaboliseres hovedsakelig gjennom ikke-enzymatiske nedbrytningsprosesser til et inaktivt oksidasjonsprodukt av endogent cPMP.

Undersøkelse av potensial for interaksjon med legemidler

Potensialet for legemiddel-legemiddel-interaksjoner basert på cytokrom P450 (CYP) og/eller transportør-interaksjoner ble studert i en rekke *in vitro*-studier.

Fosdenopterin hemmer ikke CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eller CYP3A4/5-isozymer ved *in vitro*-testing i humane levermikrosomer. Det var liten eller ingen direkte tidsavhengig eller metabolismeavhengig hemming av disse isozymene, og den halve maksimale hemmende konsentrasjonen (IC₅₀) ble rapportert som > 500 µm. Fosdenopterin demonstrerte ikke induksjon av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Behandling av dyrkede humane hepatocytter med opptil 100 µm fosdenopterin produserte liten eller ingen økning i CYP1A2-, CYP2B6-, eller CYP3A4-mRNA- og enzymaktivitetsnivåer.

Fosdenopterin hemmer ikke effluks- eller opptakstransportører. Hemming av P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 µm), OAT3, MATE1 og MATE2-K (20 µm) ble rapportert som < 10 % ved 200 µm, mens cPMP viste svak hemming av MATE2-K (25 %) og OAT1 (33 %) ved 200 µm. Fosdenopterin er ikke et substrat av P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller MATE2-K, og er muligens et svakt substrat for MATE1.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig total kroppsclearance (CL) for fosdenopterin varierte fra 167 til 195 ml/time/kg. Gjennomsnittlig halveringstid for fosdenopterin varierte fra 1,2 til 1,7 timer.

Nyreclearance av fosdenopterin står for ca. 40 % av total kroppsclearance.

Spesielle populasjoner

Studier har ikke blitt utført for å evaluere farmakokinetikken til fosdenopterin i spesifikke pasientpopulasjoner, identifisert ved rase, alder eller tilstedeværelse av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Effekten av nedsatt nyre- og leverfunksjon på farmakokinetikken til fosdenopterin er ukjent.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske egenskaper ved fosdenopterin hos pediatriske MoCD type A-pasienter er lignende friske voksne forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering i ungdyr og gentoksisitet.

Karsinogenitet

Kreftfremkallende studier har ikke blitt utført med fosdenopterin.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier har ikke blitt utført med fosdenopterin.

Fototoksisitet

Fosdenopterin var fototoksisk *in vitro* og *in vivo*. Hos rotter ble kutane hudreaksjoner (erytem, ødem, avflaking og skorpe) og oftalmiske og histopatologiske endringer observert etter UV-stråling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Ascorbinsyre (E300)

Mannitol (E421)

Sukrose

Saltsyre (E507) (for pH-justering)

Natriumhydroksid (E524) (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år

Etter rekonstituering

Rekonstituert NULIBRY kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C til 25 °C) eller i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i opptil 4 timer inkludert infusjonstid. NULIBRY skal ikke fryses etter rekonstituering. Skal ikke ristes.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt påvist i 4 timer ved 2 °C til 8 °C eller 15 °C til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk standpunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn ovennevnte forhold, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i fryser ved -25 °C til -10 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytre emballasje for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og første anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml type I klart hetteglass med aluminiumsforsegling og butylgummipropp.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk, og overskudd av ubrukt produkt må kasseres på riktig måte. Sterilt vann til injeksjonsvæsker, sprøyter, kanylespisser og alkoholservietter skal leveres til pasienten.

Rekonstitusjon

NULIBRY må rekonstitueres med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker før bruk. Rekonstituert NULIBRY må ikke ristes eller varmes opp. Aseptisk teknikk skal brukes under klargjøring, og disse instruksjonene skal følges:

1. Den totale dosen, antall nødvendige hetteglass og totalt volum av rekonstituert dose basert på pasientens vekt og forskrevet dose må bestemmes. Dosevolumer kan strekke seg fra 0,4 ml for en 2 kg prematur nyfødt (0,40 mg/kg/dag) til 23,7 ml for en 50 kg voksen (0,90 mg/kg/dag). Se pkt. 4.2. Antall hetteglass som skal rekonstitueres er bestemt av pasientens dose delt på 9,5 mg/hetteglass (innhold i ett hetteglass). Hvis antallet kalkuleerte hetteglass inkluderer en fraksjon, skal det rundes opp til neste hele nummer.
2. Nødvendig antall hetteglass skal tas ut av fryseren for å la dem nå romtemperatur (ved å rulle hvert hetteglass forsiktig mellom hendene i 3 til 5 minutter (skal ikke ristes) eller ved å la det stå i romtemperatur i omtrent 30 minutter).
3. Hver nødvendige NULIBRY-hetteglass må rekonstitueres med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Hvert hetteglass rekonstitueres ved å langsomt injisere 5 ml vann for injeksjonsvæsker til innsiden av veggen på hvert hetteglass. Hetteglasset må virvles forsiktig og kontinuerlig til pulveret er fullstendig oppløst. Hetteglasset må ikke ristes. Etter rekonstituering er den endelige konsentrasjonen av NULIBRY rekonstituert oppløsning på 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Kun volumet som tilsvarer anbefalt dose skal administreres.
4. Rekonstituert NULIBRY er en klar og fargeløs til svakt gul oppløsning. NULIBRY skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. NULIBRY må ikke brukes hvis det finnes partikler eller hvis oppløsningen er misfarget.
5. Hele den rekonstituerte dosen skal administreres.

Hvis rekonstituert NULIBRY kjøles ned, må du la den nå romtemperatur før administrering ved å rulle hvert hetteglass forsiktig mellom hendene i 3 til 5 minutter (skal ikke ristes) eller ved å la det stå i romtemperatur i ca. 30 minutter.

Administrering

NULIBRY er beregnet for administrering av helsepersonell. Hvis det anses som passende av helsepersonell, kan NULIBRY administreres hjemme av pasientens omsorgsperson (se pkt. 4.2). Hvis NULIBRY kan administreres av en omsorgsperson/pasient, må omsorgsperson/pasient lese de detaljerte instruksjonene om klargjøring, administrasjon, oppbevaring og kassering av NULIBRY.

NULIBRY er kun til intravenøs bruk. NULIBRY må administreres med di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)-fri slange med et filter på 0,2 mikron. NULIBRY må ikke blandes med andre legemidler (merk at NULIBRY rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker). NULIBRY skal ikke administreres som infusjon med andre legemidler.

NULIBRY gis gjennom en sprøytepumpe med en hastighet på 1,5 ml per minutt.

Dosevolumer under 2 ml kan kreve sprøyteadministrering gjennom langsomt intravenøst trykk.

Administrering av NULIBRY må fullføres innen 4 timer etter rekonstituering.

Kassering av legemiddel og hjelpekomponenter

Ikke anvendt legemiddel samt avfall, inkludert materiale brukt for rekonstitusjon, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1684/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15-09-2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch-utgivelse

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date List), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- Hver gang risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen av NULIBRY i hver medlemsstat må markedsføringsinnehaveren (MAH) godta innholdet og formatet til utdanningsmaterialet, inkludert kommunikasjonsmediet, distribusjonsmodaliteter og eventuelt andre aspekter av programmet, med den nasjonale kompetente myndigheten.

Utdanningsmaterialet er rettet mot å minimere feilmedisinering.

Markedsføringsinnehaveren skal sørge for at i hver medlemsstat der NULIBRY er markedsført, skal alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke NULIBRY i hjemmemiljø, forsynes med følgende utdanningsmateriale som skal spres gjennom helsepersonale:

- Bruksanvisning

- Infusjonsdagbok

Bruksanvisning:

- Viktig informasjon som pasient/omsorgsperson må kjenne før klargjøring og administrering av NULIBRY.
- Instruksjoner om tiden som produktet skal administreres over
- En beskrivelse av diluenten for rekonstitusjon.
- Administrasjonstiden som kreves etter rekonstitusjon.
- Trinn-for-trinn-anvisninger (med visuelle midler for de fleste trinnene, samt typesnitt og hvit plass).

Infusjonsdagbok:

- Den skal fungere også som et kommunikasjonsverktøy mellom legen, pasienten og omsorgsperson for å overvåke sikkerheten og ekstra risikominimeringstiltak.
- Dette dokumentet vil inneholde elementer inkludert
 - nødtelefonnumre,
 - den foreskrevne dosen og regimet gitt av den behandlende legen,
 - en oversikt over legemiddeladministrasjonen av omsorgspersonen, inkludert datoer, administrerte doser, uønskede hendelser, medisineringsfeil og administreringskomplikasjoner i hjemmemiljøet.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å sikre tilstrekkelig overvåking av sikkerhet og effekt av Nulibry ved behandling av pasienter med molybdenkofaktormangel (MoCD) type A, skal markedsføringsinnehaveren gi årlige oppdateringer om all ny informasjon angående sikkerhet og effekt av Nulibry.	Årlig (med årlig revurdering)
Ikke-intervensjonsstudie etter godkjenning (PASS): For ytterligere å karakterisere den langsiktige sikkerheten og effekten av Nulibry, bør markedsføringsinnehaveren gjennomføre og sende inn resultatene av en observasjons, prospektiv studie av pasienter med molybdenkofaktormangel (MoCD) type A behandlet med Nulibry.	Årlig (med årlig revurdering)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NULIBRY 9,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
fosdenopterin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder fosdenopterinhydrobromidhydrat tilsvarende 9,5 mg fosdenopterin. Etter rekonstituering med 5 ml sterilt vann for injeksjonsvæsker, inneholder hver ml konsentrat fosdenopterinhydrobromidhydrat tilsvarende 1,9 mg fosdenopterin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: askorbinsyre, mannitol, sukrose, saltsyre, hydroksid. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For intravenøs bruk etter rekonstituering.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i fryser ved -25 °C til -10 °C
Oppbevar hetteglasset i ytre emballasje for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

TMC Pharma (EU) Ltd

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/22/1684/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identifikator.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

NULIBRY 9,5 mg pulver til injeksjonsvæske
fosdenopterin
Intravenøs bruk etter rekonstituering

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter rekonstituering

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

9,5 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NULIBRY 9,5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. fosdenopterin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du eller ditt barn opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva NULIBRY er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NULIBRY
3. Hvordan du bruker NULIBRY
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NULIBRY
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva NULIBRY er og hva det brukes mot

Hva NULIBRY er:

NULIBRY inneholder virkestoffet fosdenopterin.

NULIBRY gis til personer med den genetiske sykdommen molybdenkofaktormangel (MoCD) type A. NULIBRY gis til personer når leger mistenker at de kan ha MoCD type A. Legemidlet må tas resten av livet dersom MoCD type A er bekreftet ved genetisk testing.

Hva molybdenkofaktormangel (MoCD) type A er:

MoCD type A er en sjelden medfødt feil i de naturlige kjemiske prosessene som trengs for at kroppen din skal virke (metabolisme). Tegn på denne genetiske sykdommen oppstår vanligvis kort tid etter fødselen og inkluderer vanskeligheter med å spise og anfall. Andre tegn er redusert bevissthet eller reaksjon på omgivelsene, en økning i treghetsreaksjoner på en plutselig hendelse og svake eller stive muskler.

MoCD type A skyldes en feil i genet som kalles MOCS1. Dette stopper kroppen fra å lage et essensielt stoff som kalles syklisk pyranopterinmonofosfat. Når dette stoffet mangler, kan visse forbindelser (sulfitter) som dannes i kroppen ikke brytes ned. Disse forbindelsene er giftige for hjernen og kan negativt påvirke eller forsinke utviklingen til et barn.

Hvordan NULIBRY virker:

NULIBRY gir det manglende stoffet som du eller barnets kropp trenger for å bryte ned de skadelige sulfittforbindelsene.

2. Hva du må vite før du bruker NULIBRY

Bruk ikke NULIBRY

- dersom du eller barnet ditt er allergisk overfor fosdenopterin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker NULIBRY.

Pasienter som bruker NULIBRY kan bli følsomme for direkte sollys og ultrafiolett lys. Under behandling med fosdenopterin bør pasienter unngå eksponering for sollys og bruke solkrem, beskyttende klær og solbriller når de eksponeres for sol. Fortell legen umiddelbart hvis du eller barnet utvikler utslett, rødhet, blemmer på solutsatte hudområder, eller hvis du eller barnet opplever en brennende følelse i huden.

På grunn av solskjermer og solbeskyttende klær kan legen foreskrive ekstra vitamin D etter behov.

Andre legemidler og NULIBRY

Det er usannsynlig at NULIBRY påvirker eller påvirkes av andre legemidler. Snakk med lege dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

NULIBRY inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker NULIBRY

Hvordan NULIBRY gis

NULIBRY injiseres i en vene gjennom et kateter.

En lege som har erfaring med håndtering av medfødte metabolsmeifeil vil starte og overvåke behandlingen med NULIBRY.

NULIBRY kan gis hjemme. Før du gjør dette for første gang, vil legen eller sykepleieren lære deg hvordan du forbereder legemidlet og gi deg eller barnet en dose NULIBRY.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller sykepleieren har instruert deg. Kontakt lege hvis du eller barnet ditt er usikker på hvordan du skal bruke NULIBRY.

Hvor mye du skal bruke

Dosen avhenger av barnets alder og kroppsvekt. Du må gi dosen én gang om dagen. Legen din vil finne ut hvilken dose du må gi.

Dersom du tar for mye av NULIBRY

Dersom du tror at du eller barnet kan ha tatt mer NULIBRY enn det som er foreskrevet, fortell legen det umiddelbart.

Dersom du har glemt å gi en dose med NULIBRY.

Dersom en dose med NULIBRY glemmes, gi den glemte dosen så snart som mulig. Vent minst 6 timer før du gir neste dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom noen av bivirkningene oppstår, eller hvis du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Følgende bivirkninger er svært vanlige og er relatert til injeksjonsanordningen (kateter) og ikke legemidlet. Disse kan ramme mer enn 1 av 10 personer:

- Kateterrelaterte problemer, som smerte, eksudat, rødhet eller inflammasjon

Komplikasjoner forbundet med kateteret

Du eller barnet ditt vil ha en injeksjonsanordning (katetertypeanordning). Den brukes til å injisere legemidler i ditt eller barnets blod. Du eller barnet kan oppleve komplikasjoner forbundet med kateteret. Følg legens eller sykepleierens instruksjoner for pleie av denne enheten før og etter du gir en dose med NULIBRY.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer NULIBRY

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller hetteglassets etikett etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i fryser ved -25 °C til -10 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytre emballasje for å beskytte mot lys.

Oppbevaring av rekonstituert (blandet) NULIBRY

Rekonstituert NULIBRY kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C–25 °C) eller i kjøleskap (2 °C–8 °C) i opptil 4 timer, inkludert tiden det tar å gi NULIBRY.

Hvis rekonstituert NULIBRY kjøles ned, må du la den nå romtemperatur (ved å rulle hvert hetteglass forsiktig mellom hendene i 3 til 5 minutter (skal ikke ristes) eller ved å la det stå i romtemperatur i ca. 30 minutter) før du gir NULIBRY.

- Må ikke varmes opp.
- NULIBRY skal ikke fryses etter rekonstituering.
- Skal ikke ristes.

Den rekonstituerte oppløsningen må være en klar og fargeløs til svak gul oppløsning. Skal ikke brukes hvis du oppdager misfarging eller partikler i oppløsningen.

Ikke kast noen medisiner eller avfallsmaterialer, inkludert materialer som brukes til rekonstituering og administrasjon via avløpsvann eller husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av NULIBRY

- Virkestoffet er fosdenopterin 9,5 mg. Hvert hetteglass inneholder fosdenopterinhydrobromidhydrat tilsvarende 9,5 mg fosdenopterin.
- Andre innholdsstoffer er: askorbinsyre (E300), mannitol (E421), sukrose, saltsyre (E507), natriumhydroksid (E524) (se avsnitt 2 "NULIBRY inneholder natrium")

Hvordan NULIBRY ser ut og innholdet i pakningen

NULIBRY er et hvitt til svakt gult pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver for injeksjon).

Hver pakke inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Følgende informasjon er beregnet for klargjøring og administrering av NULIBRY:

Bruksanvisning for hvordan du klargjør og gir NULIBRY.

Les denne bruksanvisningen før du rekonstituerer (blander) og gir en dose NULIBRY for første gang og hver gang du får påfylling av NULIBRY. Denne informasjonen erstatter ikke å snakke med legen din om barnets medisinske tilstand eller behandling av denne. Snakk alltid med legen din hvis du er usikker.

Legen din bør vise deg den riktige måten å klargjøre og gi barnets foreskrevne dose med NULIBRY før du gjør dette for første gang.

NULIBRY gis inn i barnets blodåre (intravenøst), gjennom en katetertypeanordning som er plassert av legen eller sykepleieren. Følg alltid de spesifikke instruksjonene gitt av legen eller sykepleieren.

Viktig informasjon du må vite før du klargjør og gir NULIBRY:

- Barnets dose med NULIBRY er basert på alder og kroppsvekt. Legen eller sykepleieren vil utarbeide mengden NULIBRY som trengs for hver dose for barnet ditt. Mengden NULIBRY som trengs for hver dose og antall hetteglass som trengs for å forberede hver dose kan endres ved hvert besøk hos legen din. Dosen vil bli målt som antall milliliter (ml) med oppløsning som du trenger å gi.
- Dersom du eller barnets omsorgsperson administrerer NULIBRY hjemme vil legen eller sykepleieren foreslå at du fører en infusjonsdagbok, som minimum inkluderer:
 - dato for hver dose av NULIBRY
 - antall hetteglass som brukes til å klargjøre hver dose
 - lot-nummer fra hvert NULIBRY-hetteglass som brukes
 - total mengde (antall ml) av NULIBRY som ble gitt
 - start- og sluttidspunktet for dosen
 - et sted å registrere bivirkninger, legemiddelfeil og komplikasjoner med administrasjonen

Sørg for å holde denne informasjonen oppdatert når dosen endres. Ta med deg infusjonsdagboken til hvert oppfølgingsbesøk sammen med legen. Sørg for at legen eller apoteket fyller ut følgende informasjon i infusjonsdagboken:

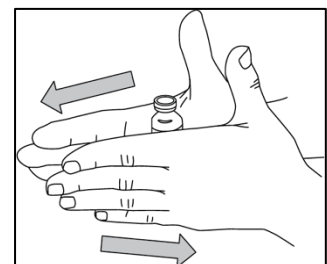
- barnets dose med NULIBRY i milliliter (ml)
- antall hetteglass som trengs for å klargjøre hver dose
- NULIBRY kommer som et pulver i et hetteglass. Hvert hetteglass med NULIBRY må lages med sterilt vann til injeksjonsvæsker for å løse opp pulveret og lage en oppløsning før bruk. **Ikke klargjør oppløsningen med noe annet enn sterilt vann til injeksjonsvæsker.**

NULIBRY må gis innen 4 timer etter klargjøring av oppløsningen. Du kan oppbevare den klargjorte oppløsningen av NULIBRY i romtemperatur eller i kjøleskap i opptil 4 timer, inkludert tiden det tar å gi dosen. Hvis du ikke gir den klargjorte dosen NULIBRY innen 4 timer, må all oppløsning du har laget kastes. Se avsnitt 5 i pakningsvedlegget, «**Hvordan du oppbevarer NULIBRY**».

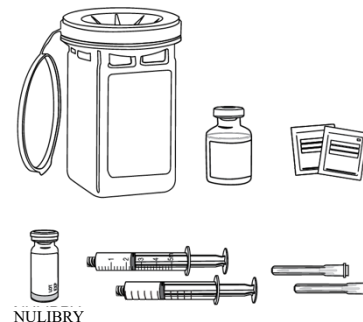
Klargjøring for å gi NULIBRY

Trinn 1: Samle utstyret

- Bruk en ren, flat arbeidsflate.
- Ta ut fra fryseren det riktige antall NULIBRY-hetteglass som trengs for å klargjøre barnets foreskrevne dose. Du kan trenge mer enn 1 hetteglass for å klargjøre den totale mengden som trengs for 1 dose. La NULIBRY-hetteglassene nå romtemperatur. Dette kan gjøres ved å rulle hvert hetteglass forsiktig mellom hendene i 3 til 5 minutter som vist, eller ved å la hetteglassene stå i romtemperatur i ca. 30 minutter.



- Samle nødvendig utstyr for å klargjøre og gi en dose med NULIBRY:
 - 1 hetteglass med sterilt vann til injeksjonsvæsker for hvert hetteglass med NULIBRY trengs for 1 dose.
 - Kontroller utløpsdatoen på NULIBRY-hetteglasset. Hetteglasset skal ikke brukes dersom utløpsdatoen er passert.
 - Ikke bruk hetteglasset hvis forseglingen på hetteglasset er brutt eller mangler.
 - 1 steril 5 ml sprøyte for hvert hetteglass med NULIBRY trengs for 1 dose, brukt til å klargjøre NULIBRY med sterilt vann for injeksjonsvæsker
 - En annen steril sprøyte som er stor nok til å holde den totale mengden NULIBRY som trengs for én dose. Legen, sykepleieren eller apoteket bør fortelle deg hvilken sprøytestørrelse og -type som skal brukes.
 - sterile kanyler (18-gauge anbefales)
 - alkoholservietter
 - hansker, hvis legen eller sykepleieren har instruert deg om å bruke hansker når du klargjør og gir NULIBRY
 - 1 intravenøst administrasjonssett krever en spesifikk slange [di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)-fri slange med et filter på 0,2 mikron]
 - 1 infusjonspumpe som brukes til å gi dosen med NULIBRY som anvist av legen din
 - andre materialer, hvis legen anbefaler det for å ta ordentlig vare på barnets intravenøse katetertypeanordning før og etter du har gitt en dose med NULIBRY
 - Eventuelle andre materialer som du har fått av apoteket for å kaste legemidler du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

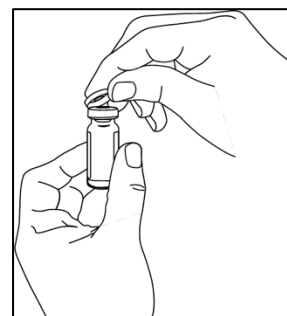


Trinn 2: Vask hendene

- Vask hendene grundig med såpe og vann. Bruk et rent håndkle til å tørke hendene eller la dem lufttørke.
- Hvis du har fått beskjed om å bruke hansker for å forberede og gi NULIBRY, ta dem på deg nå.

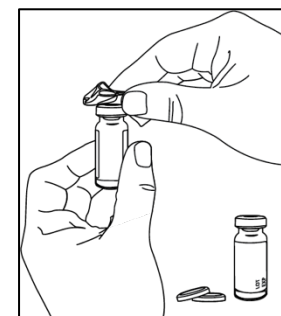
Trinn 3: Klargjør hetteglassene

- Fjern den avtrekkbar hetten fra hvert hetteglass med sterilt vann for injeksjon som trengs



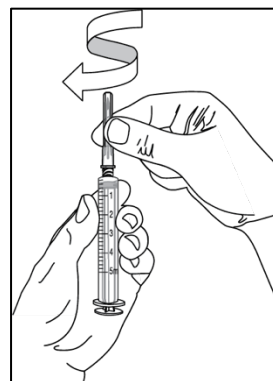
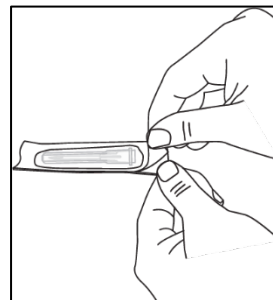
- Rengjør gummiproppen på hvert hetteglass med en alkoholserviett og la det lufttørke. Ikke blås på proppen for å tørke den raskere.

Merk: Hvis du berører hetteglassets propp, må du rengjøre den igjen med en alkoholserviett.



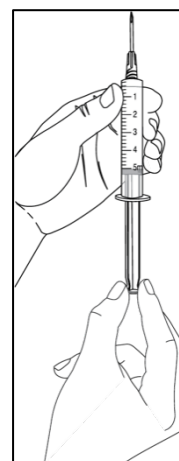
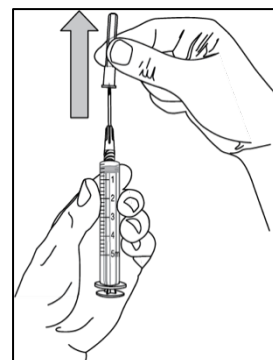
Trinn 4: Klargjør sprøyten som brukes til å trekke opp sterilt vann til injeksjon

- Åpne pakningen som inneholder 1 kanyle. **Ikke** fjern kanylehetten ennå.
- Åpne pakningen som inneholder en 5 ml sprøyte. Fest kanylen til sprøytespissen ved å skru den på i pilens retning som vist. Nålen og sprøyten kan se annerledes ut enn de som er vist.

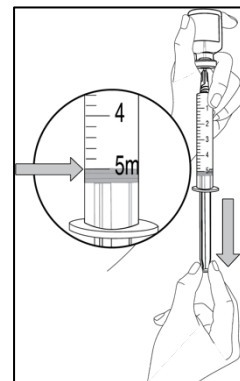
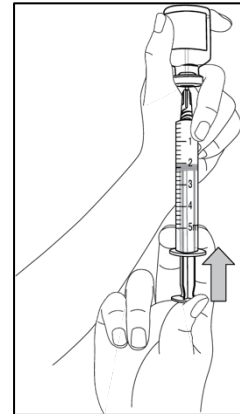
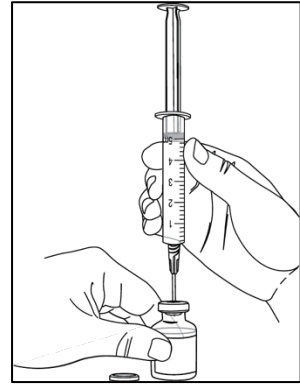


Trinn 5: Fyll sprøyten med sterilt vann til injeksjon

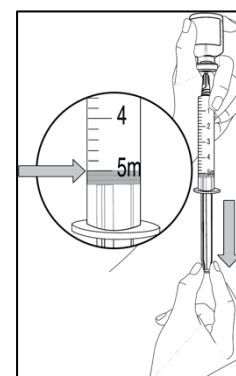
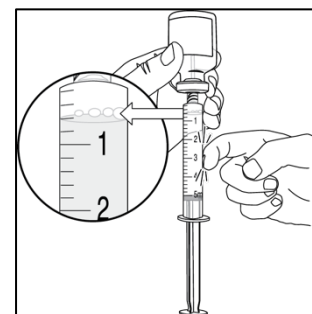
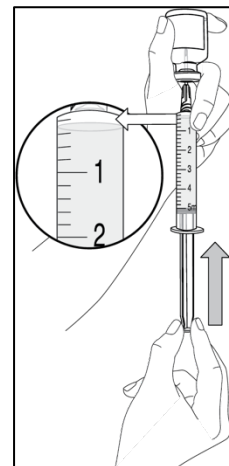
- Fjern kanylehetten ved å trekke hetten rett av. **Ikke** berør kanylen eller la kanylen berøre noen overflate.
- Hold hoveddelen av sprøyten i én hånd. Bruk den andre hånden til å trekke tilbake stempelet på sprøyten til toppen av stempelet når 5 ml-linjen på sprøyten.



- Hold hetteglasset med sterilt vann for injeksjon på arbeidsflaten og sett kanylen inn i midten av hetteglassets propp.
- Snu hetteglasset sakte opp ned. Kontroller at kanylespissen ikke er i vannet. Trykk deretter opp på stempelet for å skyve all luften fra sprøyten inn i hetteglasset.
- Deretter flytter du kanylen slik at spissen er i vannet. Trekk sprøytestempelet sakte ned for å fylle sprøyten med 5 ml sterilt vann til injeksjon.



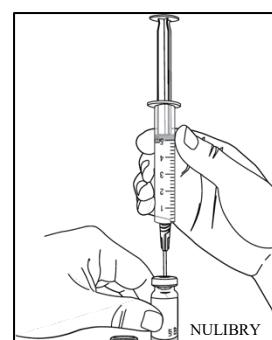
- Bank sprøyten med fingrene til luftboblene når toppen av sprøyten, og trykk deretter stempelet forsiktig opp for å presse luften ut av sprøyten.



- Etter at du har fjernet luftbobler, kontroller sprøyten for å være sikker på at det er 5 ml oppløsning i sprøyten før du fjerner kanylen fra hetteglasset. Fortsett å trekke væske til du når 5 ml. Ikke bruk mindre.

Trinn 6: Rekonstituer NULIBRY

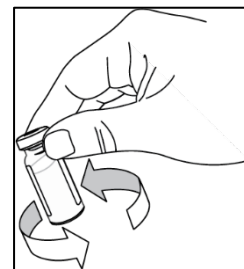
- Fjern den avtrekkbare hetten fra hetteglasset med NULIBRY.
- Tørk av gummiproppen på hetteglasset med NULIBRY med en ny alkoholserviett.
- Hold NULIBRY-hetteglasset godt fast på arbeidsflaten. Ta sprøyten med sterilt vann til injeksjon og sett kanylen sakte inn i midten av hetteglassets propp.



- Trykk stempelet sakte ned hele veien for å skyve det sterile vannet til injeksjon inn i hetteglasset. Fjern deretter kanylen forsiktig fra hetteglasset. Kast den brukte kanylen og sprøyten med en gang som instruert av apoteket, slik at ingen kan bli

skadet. **Ikke** prøv å sette kanylehetten på igjen. Se avsnitt 5, «**Hvordan du oppbevarer NULIBRY**».

- Bland hvert hetteglass forsiktig til alt pulver er oppløst. **Ikke** rist hetteglasset.



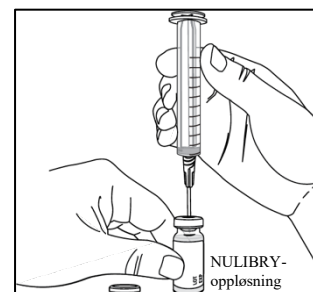
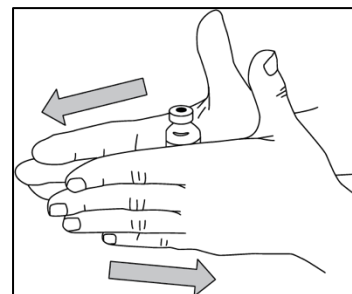
- **Gjenta trinn 4 til 6 hvis det trengs mer enn 1 hetteglass med NULIBRY for å klargjøre barnets foreskrevne NULIBRY-dose.**
- **Bruk en ny 5 ml sprøyte og ny kanyle for hvert hetteglass med NULIBRY.**

Merk: NULIBRY-oppløsningen skal være klar og fargeløs til svakt gul når den er klargjort.

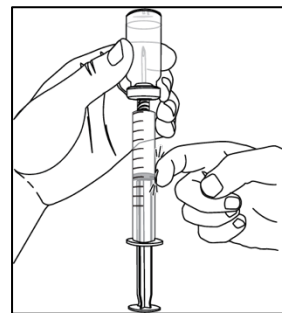
- Den skal **ikke** brukes dersom oppløsningen er misfarget, uklar eller inneholder partikler. Hvis oppløsningen er misfarget eller uklar eller det er partikler i den:
 - **Ikke** kast hetteglasset, fordi farmasøyten kan be deg om å returnere det.
 - Rådfør deg med apoteket og be om et nytt hetteglass.

Trinn 7: Klargjør en sprøyte med den foreskrevne dosen NULIBRY

- Hvis du oppbevarer den klargjorte NULIBRY-oppløsningen i kjøleskapet, skal du ta hetteglassene med klargjort NULIBRY-oppløsning ut av kjøleskapet og la dem nå romtemperatur. Dette kan gjøres ved å rulle hvert hetteglass forsiktig mellom hendene i 3 til 5 minutter som vist, (skal ikke ristes) eller ved å la hetteglassene stå i romtemperatur i ca. 30 minutter.
 - Åpne pakningen som inneholder en ny steril kanyle. **Ikke** fjern kanylehetten ennå.
 - Åpne pakningen som inneholder en steril engangssprøyte som er stor nok til å holde det totale volumet av NULIBRY som trengs for én dose. Fest kanylen til sprøytespissen ved å skru den på. **Ikke** fjern kanylehetten ennå.
 - Tørk av hetteglassets propp på hvert klargjort NULIBRY-hetteglass med en ny alkoholserviett.
 - Fjern kanylehetten ved å trekke hetten rett av. **Ikke** berør kanylen eller la kanylen berøre noen overflate.
 - Hold sprøyten i én hånd. Sett kanylen inn i midten av proppen på NULIBRY-hetteglasset, og snu deretter hetteglasset opp-ned.
-
- Deretter flytter du kanylen slik at spissen er i NULIBRY-oppløsningen. Trekk sprøytestempelet sakte tilbake for å fylle sprøyten med mengden NULIBRY-oppløsning i ml for barnets foreskrevne dose.

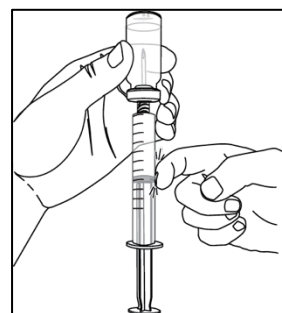
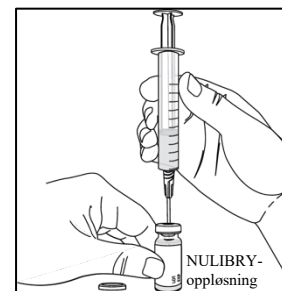


- Fjern eventuelle luftbobler fra sprøyten. Bank på sprøytesylindren slik at bobler stiger til toppen av hetteglasset. Skyv opp på stempelet for å presse eventuelle luftbobler tilbake i hetteglasset. Kontroller at riktig mengde NULIBRY-oppløsning er trukket inn i sprøyten. Om nødvendig, trekk stempelet litt nedover til den foreskrevne mengden med NULIBRY-oppløsning er i sprøyten.

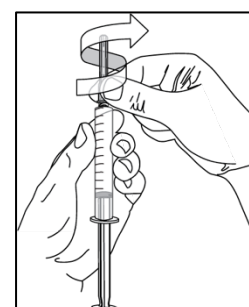
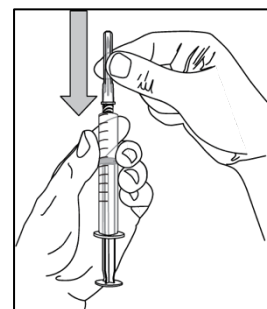
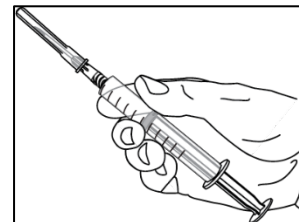
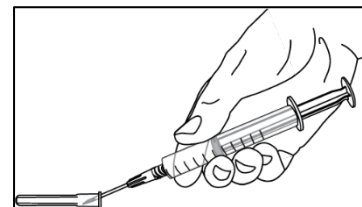


Følg trinnene nedenfor hvis det trengs mer enn 1 hetteglass med NULIBRY for å fylle opp den totale mengden med oppløsning som trengs for 1 daglig dose.

- Fjern kanylen og sprøyten fra det første hetteglasset med NULIBRY. Hold sprøyten i én hånd. Sett kanylen inn i midten av neste NULIBRY-hetteglassets propp, og snu deretter hetteglasset sakte opp-ned.
- Deretter flytter du kanylen slik at spissen er i NULIBRY-oppløsningen. Trekk sprøytestempelet sakte tilbake for å fylle sprøyten med mengden NULIBRY-oppløsning i ml for barnets foreskrevne dose.
- Fjern eventuelle luftbobler fra sprøyten. Bank på sprøytesylindren slik at bobler stiger til toppen av hetteglasset. Skyv opp på stempelet for å presse eventuelle luftbobler tilbake i hetteglasset. Kontroller deretter at foreskrevet mengde NULIBRY-oppløsning er trukket inn i sprøyten. Om nødvendig, trekk stempelet litt ned til den totale foreskrevne mengden med NULIBRY-oppløsning er i sprøyten.
- Gjenta dette trinnet hvis det trengs flere hetteglass med NULIBRY for å lage barnets dose.
- Når kanylen fjernes fra det siste hetteglasset med NULIBRY, er all klargjort dose av NULIBRY i 1 sprøyte.



- Sett på kanylehetten igjen før du fjerner kanylen fra sprøyten ved å plassere dekselet på et flatt underlag og skyve kanylen inn i hetten som vist. Hold sprøyten med den ene hånden og bruk kanylen til å «plukke opp» lokket. Når hetten er på kanylen, bruker du den andre hånden til å feste hetten på kanylemuffen.



- Fjern den tildekkede kanylen fra sprøytespissen med en skrubevegelse i pilens retning som vist. **Ikke** berør spissen på sprøyten etter at kanylen er fjernet.

- Kast kanylen på riktig måte. Se avsnitt 5, «**Hvordan du oppbevarer NULIBRY**»

- Kast det(n) brukte NULIBRY-hetteglasset(ene) etter bruk, selv om det er legemiddel igjen i hetteglasset som instruert av apoteket. Ikke kast det sammen med husholdningsavfall.
- Dosen med NULIBRY er nå klar til å gis til barnet ditt.

Trinn 8: Gi en dose NULIBRY

- NULIBRY gis inn i barnets blodåre (intravenøst) gjennom en katetertypeanordning som er plassert av legen din.
- Når NULIBRY gis gjennom en infusjonspumpe, infunder NULIBRY med en hastighet på 1,5 ml per minutt.

• Hvis mengden (volumet) i ml for barnets foreskrevne dose med NULIBRY er mindre enn 2 ml, kan legen be deg om å gi NULIBRY ved å injisere den langsomt med en sprøyte. Følg legens instruksjon for hvordan du skal gi barnet ditt en dose NULIBRY ved langsomt intravenøst trykk. • Følg legens instruksjoner for riktig pleie av ditt barns intravenøse katetertypeanordning før og etter du har gitt en dose av NULIBRY.	
Trinn 9: Registrer injeksjonen Etter å ha gitt hver dose med NULIBRY, registrer informasjon om dosen i en infusjonsdagbok. Se avsnittet « Viktig informasjon du må vite før du klargjør og gir NULIBRY ».	
Trinn 10: Avhending Etter injeksjonen skal all ubrukt NULIBRY-oppløsning, sprøyten med injeksjonssettet, hetteglasset og annet avfallsmateriale kastes på en sikker måte, som instruert av apoteket. Ikke kast det sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.	