

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NULIBRY 9,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 12,5 mg fosdenopterin-hydrobromiddihydrat svarende til 9,5 mg fosdenopterin.

Efter rekonstitution med 5 ml sterilt vand til injektioner indeholder hver ml opløsning 1,9 mg fosdenopterin (1,9 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske).

Hvidt til bleggult pulver.

Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 5-7, en viskositet på 1,0 cSt og en osmolaritet inden for 260-320 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

NULIBRY er indiceret til behandling af patienter med molybdæn cofaktor mangel (MoCD) type A.

4.2 Dosering og administration

NULIBRY skal kun administreres, hvis patienten har en bekræftet, genetisk betinget diagnose eller formodet diagnose af MoCD type A.

Patienter med en formodet diagnose af MoCD type A skal have foretaget en genetisk test for at bekræfte diagnosen MoCD type A. NULIBRY skal seponeres, hvis diagnosen MoCD type A ikke bekræftes ved genetisk testning.

Behandling med NULIBRY skal påbegyndes og overvåges på hospital af sundhedspersoner med erfaring i behandling af medfødte metabolismefejl. NULIBRY er en kronisk substraterstatningsterapi beregnet til langtidsbrug.

Dosering

Pædiatrisk population under 1 år (efter gestationsalder)

Hos patienter under et år titreres den anbefalede dosis NULIBRY baseret på gestationsalder.

For patienter under 1 år, som er præmature nyfødte (gestationsalder < 37 uger), er den anbefalede startdosis af NULIBRY 0,40 mg/kg/dag indgivet intravenøst én gang dagligt. Dosen skal titreres til måldosen på 0,90 mg/kg/dag over en periode på 3 måneder, som vist i Tabel 1.

For patienter under 1 år, som er nyfødte født til termin (gestationsalder ≥ 37 uger), er den anbefalede startdosis af NULIBRY 0,55 mg/kg/dag administreret intravenøst én gang dagligt. Dosen skal titreres til måldosen på 0,90 mg/kg/dag over en periode på 3 måneder, som vist i Tabel 1.

Tabel 1 Startdosis og titreringsplan for NULIBRY for patienter under et år efter gestationsalder

Titreringsplan	Præmature nyfødte (gestationsalder under 37 uger)	Nyfødte født til termin (gestationsalder 37 uger og derover)
Indledende dosis	0,40 mg/kg én gang dagligt	0,55 mg/kg én gang dagligt
Dosis efter måned 1	0,70 mg/kg én gang dagligt	0,75 mg/kg én gang dagligt
Dosis efter måned 3	0,90 mg/kg én gang dagligt	0,90 mg/kg én gang dagligt

Pædiatrisk population fra 1 år til under 18 år og voksne

Den anbefalede dosis NULIBRY er 0,90 mg/kg (baseret på faktisk kropsvægt) administreret intravenøst én gang dagligt.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den glemte dosis administreres hurtigst muligt. Den næste planlagte dosis skal gives mindst 6 timer efter administration af den glemte dosis.

Administration

NULIBRY er udelukkende til intravenøs anvendelse.

NULIBRY er beregnet til blive administreret ved en infusionshastighed på 1,5 ml/min efter rekonstitution med 5 ml sterilt vand til injektion. Dosisvolumener under 2 ml kan kræve administration med en sprøjte ved langsom intravenøs injektion.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt 6.6.

Hvis en sundhedsperson finder det passende, kan NULIBRY administreres hjemme af patientens omsorgsperson. Hvis NULIBRY administreres af en omsorgsperson/patient, skal omsorgspersonen/patienten læse og nøje følge de detaljerede "Brugeranvisninger" vedrørende forberedelse, administration, opbevaring og bortskaffelse af NULIBRY i kartonen.

Sundhedspersoner skal beregne og give volumen af NULIBRY i milliliter (ml) og antallet af hætteglas, der er nødvendigt for hver dosis til omsorgspersonen/patienten, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Potentiale for lysfølsomhed

Der er en potentiel risiko for lysfølsomhed baseret på *in vitro* og *in vivo*-dyreforsøg, se pkt. 5.3.

Fosdenopterin-behandlede patienter eller deres omsorgsperson skal gøres opmærksom på, at patienter skal undgå eller minimere eksponering for direkte sollys og UV-stråling fra kunstige kilder (dvs. UVA- eller UVB-lysterapi) og tage forholdsregler (f.eks. brug af bredspektret solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor og beklædning, hat og solbriller, der beskytter mod soleksposering). Omsorgspersoner/patienter skal tilrådes at søge lægehjælp med det samme, hvis patienten får udslæt, eller hvis de bemærker symptomer på lysfølsomhedsreaktioner (rødme, brændende fornemmelse i huden, blærer). Læger bør overveje D-vitamintilskud på grund af brugen af solcremer og solbeskyttende tøj og rådgive omsorgspersonerne/patienterne herom.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med andre lægemidler med fosdenopterin.

Sandsynligheden for metabolismebaserede og transporterbaserede lægemiddelinteraktioner med fosdenopterin er minimal, og samtidig administration af andre lægemidler vil sandsynligvis ikke påvirke fosdenopterins farmakokinetik (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data eller utilstrækkelige fra anvendelse af fosdenopterin til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

NULIBRY bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om fosdenopterin/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med NULIBRY skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med fosdenopterin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

NULIBRY påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, blev evalueret hos 11 patienter med MoCD type A. Den hyppigst observerede (> 20 %) bivirkning under kliniske forsøg var komplikationer forbundet

med anordningen, som er blevet tilskrevet kateteret og ikke fosdenopterin. Ingen patienter skulle have deres behandling afbrudt på grund af bivirkninger.

Tabel over bivirkninger

De observerede bivirkninger er anført herunder efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2 viser den mest almindelige bivirkning, der forekom hos patienter behandlet med NULIBRY.

Tabel 2 Bivirkninger rapporteret efter systemorganklasse og hyppighed

Systemorganklasse	Meget almindelig ($\geq 10\%$)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Komplikationer forbundet med anordning

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kateterrelaterede komplikationer

Otte ud af ti patienter behandlet med NULIBRY oplevede mindst én anordningsrelateret bivirkning. Hændelser, der blev rapporteret hos mere end én patient, omfattede komplikationer forbundet med anordningen (7 patienter), anordningsdislokation og infektion på kateterstedet (3 patienter hver) og ekstravasation på kateterstedet, smerter på kateterstedet, centralvenekateterisation, sekretion fra kateterstedet, lækage i anordningen, okklusion af anordningen, bakteriami, sepsis og infektion i den vaskulære anordning (2 patienter hver).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den maksimalt tolererede dosis af NULIBRY er ikke blevet fastlagt, og der er ingen kendt modgift mod fosdenopterin. Hvis en patient modtager en højere dosis NULIBRY end den tilsigtede dosis, anbefales hyppig monitorering af vitale tegn og klinisk status i mindst 8 timer efter dosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre fordøjelseskanal- og metabolismeprodukter, forskellige fordøjelseskanal- og metabolismeprodukter, ATC-kode: A16AX19

Virkningsmekanisme

Patienter med MoCD type A har mutationer i molybdæn cofaktorsyntese 1-genet (MOCS1), hvilket fører til utilstrækkelig MOCS1-A/B-afhængig syntese af det intermediære substrat, cPMP. Substraterstatningsbehandling med NULIBRY udgør en eksogen kilde til cPMP, som konverteres til molybdopterin. Molybdopterin konverteres derefter til molybdæn cofaktor, som er nødvendig for aktivering af molybdæn-afhængige enzymer, herunder sulfitoxidase (SOX), et enzym, der reducerer niveauet af neurotoksiske sulfitter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af NULIBRY og rcPMP blev vurderet i en kombineret analyse af de 15 patienter med genetisk bekræftet MoCD type A, som fik substraterstatningsbehandling med NULIBRY og/eller rcPMP, som har den samme aktive molekyledel som fosdenopterin og betragtes som terapeutisk ækvivalent med NULIBRY.

Af de 15 behandlede patienter inkluderet i den kombinerede analyse var 47 % drenge, 73 % var hvide, og 27 % var asiatiske; den gennemsnitlige gestationsalder var 39 uger (interval 35 til 41 uger). Medianalderen ved genetisk diagnose var 4 dage på tværs af de 15 patienter og inkluderede 6 patienter med en prænatal diagnose.

Samlet overlevelse vises i Tabel 3.

Tabel 3 Samlet overlevelse hos patienter med MoCD type A behandlet med NULIBRY eller rcPMP

	NULIBRY (eller rcPMP) (n=15)
Antal dødsfald (%)	2 (13,3 %)
Kaplan Meier overlevelsessandsynlighed	
1 år	93 %
3 år	86 %
Middel overlevelsestid (måneder) (median; min., maks.)	73,2 (64,4; 0, 162)

Forkortelser: CI=konfidensinterval; rcPMP=rekombinant Escherichia coli-afledt cPMP.

Resultater fra analysen af samlet overlevelse blev sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppes naturlforløb. Overordnet set var overlevelsen signifikant forlænget hos patienter, som fik NULIBRY, sammenlignet med den ubehandlede kontrolgruppes naturlforløb.

Sammenlignet med den ubehandlede gruppe med naturlforløb var patienter, som fik NULIBRY, mere tilbøjelige til at være oppegående, indtage oral ernæring, tage på i vægt, gøre udviklingsmæssige fremskridt og opnå et hovedomkreds, der er nærmere deres jævnaldrendes. Neurologisk skade, der forekom før behandling, herunder in utero, er ikke reversibel.

Biomarkører for MoCD i urin

Behandling med NULIBRY resulterede i en reduktion i urinkoncentrationer af S-sulfocystein (SSC) hos patienter med MoCD type A, og reduktionen blev opretholdt ved langvarig behandling over 48 måneder. Baselineniveauet for SSC i urin, normaliseret til kreatinin, blev karakteriseret hos to patienter ved en middelværdi på 92,0 µmol/mmol. Efter behandling med NULIBRY (n=15) varierede middelniveauerne ± SD af SSC normaliseret til kreatinin i urinen fra 12,9 (±7,3) til 8,6 (±5,8) µmol/mmol fra 3. måned til det sidste besøg.

Ung- og voksenpopulation

Der er begrænsede data for unge i alderen 12 til under 18 år og voksne.

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fosdenopterin farmakokinetik hos raske voksne forsøgspersoner efter en enkelt intravenøs administration af fosdenopterin er sammenfattet i Tabel 4. Arealet under plasmakoncentrations-tidskurven (AUC) og den maksimale plasmakoncentration ($C_{\text{maks.}}$) af fosdenopterin steg omtrent proportionalt med stigende doser.

Tabel 4 Middel (SD) farmakokinetiske parametre efter en enkelt intravenøs dosis fosdenopterin hos raske forsøgspersoner

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*t/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 gange den anbefalede maksimale dosis.

Fordeling

Fordelingsvolumen (V_d) af fosdenopterin var ca. 300 ml/kg. Plasmaproteinbindingen af fosdenopterin lå mellem 6 % og 12 %.

Biotransformation

Fosdenopterin metaboliseres hovedsageligt ved ikke-enzymatiske nedbrydningsprocesser til et inaktivt oxidationsprodukt af endogent cPMP.

Undersøgelse af potentiale for lægemiddelinteraktion

Potentialet for lægemiddelinteraktioner baseret på cytokrom P450 (CYP) og/eller transporterinteraktioner blev undersøgt i en række *in vitro*-studier.

Fosdenopterin hæmmer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 isozymer, når det testes *in vitro* i humane levermikrosomer. Der var lille eller ingen direkte tidsafhængig eller metabolismeafhængig hæmning af disse isozymer, og den halve maksimale hæmmende koncentration (IC_{50}) blev rapporteret som $>500 \mu\text{M}$. Fosdenopterin udviste ikke induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Behandling af dyrkede, humane hepatocytter med op til $100 \mu\text{M}$ fosdenopterin producerede kun lille eller ingen stigning i CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 mRNA og enzymaktivitetsniveauer.

Fosdenopterin hæmmer ikke efflux- eller optagelsestransportører. Hæmning af P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ($20 \mu\text{M}$), OAT3, MATE1 og MATE2-K ($20 \mu\text{M}$) blev rapporteret som $<10 \%$ ved $200 \mu\text{M}$, mens cPMP udviste let hæmning af MATE2-K (25 %) og OAT1 (33 %) ved $200 \mu\text{M}$. Fosdenopterin er ikke et substrat af P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller MATE2-K og er muligvis et svagt substrat for MATE1.

Elimination

Den gennemsnitlige totale clearance (CL) af fosdenopterin fra kroppen var på 167-195 ml/t/kg. Den gennemsnitlige halveringstid for fosdenopterin var mellem 1,2 og 1,7 timer.

Renal elimination af fosdenopterin udgør ca. 40 % af den totale clearance fra kroppen.

Særlige populationer

Der er ikke blevet udført studier til evaluering af farmakokinetikken af fosdenopterin hos specifikke patientpopulationer, identificeret ved race, alder eller tilstedeværelse af nedsat nyre- eller leverfunktion. Virkningen af nedsat nyre- og leverfunktion på fosdenopterin farmakokinetik kendes ikke.

Pædiatrisk population

Fosdenopterin's farmakokinetiske egenskaber hos pædiatriske patienter med MoCD type A svarer til raske voksne forsøgspersoner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser hos unge dyr og genotoksicitet.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med fosdenopterin.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier med fosdenopterin.

Fototoksicitet

Fosdenopterin var fototoksisk *in vitro* og *in vivo*. Hos rotter blev der observeret kutane hudreaktioner (erytem, ødem, afskalning og skorpedannelse) og oftalmiske og histopatologiske ændringer efter UV-stråling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Ascorbinsyre (E300)

Mannitol (E421)

Saccharose

Saltsyre (E507) (til pH-justering)

Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år

Efter rekonstitution

Rekonstitueret NULIBRY kan opbevares ved stuetemperatur (15 °C - 25 °C) eller opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i op til 4 timer inklusive infusionstid. NULIBRY må ikke fryses efter rekonstitution. Må ikke omrystes.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er påvist til 4 timer ved 2 °C til 8 °C eller 15 °C til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og -betingelserne efter åbning brugerens ansvar og skal normalt ikke være længere end de ovennævnte forhold, når rekonstitution har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnet hætteglas

Opbevares i dybfryser ved -25 °C til -10 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml klart type I hætteglas med aluminiumsforsegling og butylgummiprop.

Pakningsstørrelse 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug, og overskydende ubrugt produkt skal bortskaffes på korrekt vis. Sterilt vand til injektion, sprøjter, kanylespidser og spritservietter skal udleveres til patienten.

Rekonstitution

NULIBRY skal rekonstitueres med 5 ml sterilt vand til injektioner før brug. Rekonstitueret NULIBRY må ikke rystes eller opvarmes. Der skal anvendes aseptisk teknik under klargøringen, og disse anvisninger skal følges:

1. Den samlede dosis, det nødvendige antal hætteglas og den samlede mængde rekonstituerede doser, baseret på patientens vægt og den ordinerede dosis, skal bestemmes. Dosisvolumener kan variere fra 0,4 ml til et præmaturot nyfødt barn på 2 kg (0,40 mg/kg/dag) til 23,7 ml til en voksen på 50 kg (0,90 mg/kg/dag). Se pkt. 4.2. Antallet af hætteglas, der skal rekonstitueres, bestemmes ud fra patientens dosis divideret med 9,5 mg/hætteglas (indholdet af ét hætteglas). Hvis der indgår en brøkdel i det beregnede antal hætteglas, rundes op til det næste hele tal.
2. Det påkrævede antal hætteglas skal tages ud af fryseren, så de kan nå stuetemperatur (ved at rulle hvert hætteglas forsigtigt mellem hænderne i 3 til 5 minutter (må ikke rystes) eller ved at stille dem ved omgivende temperatur i ca. 30 minutter).
3. Hvert påkrævet hætteglas med NULIBRY skal rekonstitueres med 5 ml sterilt vand til injektioner. Hvert hætteglas rekonstitueres ved langsomt at injicere 5 ml vand til injektioner mod indersiden af hvert hætteglas. Hætteglasset skal hvirvles forsigtigt og jævnt rundt, indtil pulveret er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes. Efter rekonstitution er den endelige koncentration af rekonstitueret NULIBRY-opløsning 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Kun det volumen, der svarer til den anbefalede dosis, skal administreres.
4. Rekonstitueret NULIBRY er en klar og farveløs til bleggul opløsning. NULIBRY skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. NULIBRY må ikke bruges, hvis der er partikler til stede, eller hvis opløsningen er misfarvet.
5. Den samlede rekonstituerede dosis skal administreres.

Hvis det rekonstituerede NULIBRY opbevares i køleskab, skal det have lov til at nå stuetemperatur ved at rulle hvert hætteglas forsigtigt mellem hænderne i 3-5 minutter (må ikke rystes) eller stille det ved omgivende temperatur i ca. 30 minutter.

Administration

NULIBRY er beregnet til administration af sundhedspersonale. Hvis sundhedspersonalet finder det passende, kan NULIBRY administreres hjemme af patientens omsorgsperson (se pkt. 4.2). Hvis NULIBRY kan administreres af en omsorgsperson/patient, skal omsorgspersonen/patienten læse de detaljerede anvisninger om forberedelse, administration, opbevaring og bortskaffelse af NULIBRY.

NULIBRY er udelukkende til intravenøs anvendelse. NULIBRY skal indgives med slanger uden di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) med et 0,2 mikron filter. NULIBRY må ikke blandes med andre lægemidler (bemærk, at NULIBRY rekonstitueres med sterilt vand til injektioner). NULIBRY må ikke indgives som en infusion med andre lægemidler.

NULIBRY indgives gennem en sprøjtepumpe ved en hastighed på 1,5 ml pr. minut.

Dosisvolumener under 2 ml kan kræve administration med en sprøjte ved langsom, intravenøs injektion.

Administration af NULIBRY skal fuldføres inden for 4 timer efter rekonstitution.

Bortskaffelse af lægemiddel og hjælpestoffer

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TMC Pharma (EU) Ltd
7a Durands Court,
45 Parnell Street,
Waterford X91 P381
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1684/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15-09-2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af NULIBRY i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesmaterialerne, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Uddannelses materialet er beregnet til at minimere medicineringsfejl.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at bruge NULIBRY i hjemmet, i alle medlemslande, hvor NULIBRY markedsføres, får udleveret følgende uddannelsesmateriale via sundhedspersoner:

- Brugsanvisning
- Infusionsdagbog

Brugsanvisning:

- Vigtige oplysninger, som patienten/omsorgspersonen skal kende til, før patienten/omsorgspersonen klargør og administrerer NULIBRY
- Vejledning om hvor lang tid produktet skal administreres over
- En beskrivelse af fortyndingsmidlet til rekonstitution
- Påkrævet tid til administration efter rekonstitution
- Trinvis vejledning (med billeder til de fleste af trinene, forskellige skrifttyper og blanktegn).

Infusionsdagbog:

- Det bør også fungere som et kommunikationsværktøj mellem lægen, patienten og omsorgspersonen med henblik på monitorering af sikkerhed og yderligere risikominimeringsforholdsregler.
- Dette dokument vil indeholde elementer, herunder
 - nødkontaktnumre
 - ordineret dosis og behandlingsregime givet af den behandlende læge
 - en fortegnelse over omsorgspersonens lægemiddeladministration, inklusive datoer, administrerede doser, bivirkninger, medicineringsfejl og komplikationer ved administration i hjemmet.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at sikre tilstrækkelig overvågning af sikkerheden og effekten af Nulibry i behandlingen af patienter med molybdæn cofaktor-mangel (Molybdenum Cofactor Deficiency, MoCD) Type A, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen give årlige opdateringer om alle nye oplysninger vedrørende sikkerheden og effekten af Nulibry.	Årligt (med årlig revurdering)
Ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter markedsføringstilladelse (Post Authorisation Safety Study, PASS): For yderligere at karakterisere den langsigtede sikkerhed og effekt af Nulibry, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et prospektivt observationsstudie af patienter med molybdæn cofaktor-mangel (MoCD) type A, som er blevet behandlet med Nulibry.	Årligt (med årlig revurdering).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NULIBRY 9,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
fosdenopterin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder fosdenopterinhydrobromiddihydrat svarende til 9,5 mg fosdenopterin.
Efter rekonstitution med 5 mL sterilt vand til injektioner indeholder hver ml koncentrat fosdenopterin
hydrobromiddihydrat svarende til 1,9 mg fosdenopterin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: askorbinsyre, mannitol, saccharose, saltsyre, hydroxid. Se indlægssedlen for yderligere
information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i fryser ved -25 °C til -10 °C
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TMC Pharma (EU) Ltd

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1684/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

NULIBRY 9,5 mg pulver til injektionsvæske
fosdenopterin
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

9,5 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

NULIBRY 9,5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning. fosdenopterin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger for dig eller dit barn.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge NULIBRY
3. Sådan skal du bruge NULIBRY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning:

NULIBRY indeholder det aktive stof fosdenopterin.

NULIBRY gives til personer med den genetiske sygdom molybdæn cofaktor-mangel (MoCD) type A.

NULIBRY gives til personer, når læger har en formodning om, at de kan have MoCD type A.

Behandlingen skal fortsættes resten af livet, hvis MoCD type A bekræftes.

Hvad molybdæn cofaktor-mangel (MoCD) type A er:

MoCD type A er en sjælden, medfødt fejl i de naturlige kemiske processer, der er nødvendige for, at din krop kan fungere (metabolisme). Tegn på denne genetiske sygdom viser sig normalt kort efter fødslen og inkluderer problemer med at spise og krampeanfald. Andre tegn er nedsat opmærksomhed eller reaktion på omgivelserne, hyppigere mororefleks ved pludselige hændelser og svage eller stive muskler.

MoCD type A skyldes en fejl i genet kaldet MOCS1. Dette stopper kroppen fra at danne et essentielt stof kaldet cyklisk pyranopterin-monofosfat. Når dette stof mangler, kan visse forbindelser (sulfitter), der dannes i kroppen, ikke nedbrydes. Disse forbindelser er giftige for hjernen og kan forsinke et barns udvikling eller påvirke udviklingen negativt.

Sådan virker NULIBRY:

NULIBRY tilfører det manglende stof, som du eller dit barns krop skal bruge for at kunne nedbryde de skadelige sulfitterforbindelser.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge NULIBRY

Brug ikke NULIBRY

- hvis du eller dit barn er allergisk over for fosdenopterin eller et af de øvrige indholdsstoffer i NULIBRY (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du bruger NULIBRY.

Patienter, der bruger NULIBRY, kan blive følsomme over for direkte sollys og ultraviolet lys. Under behandling med fosdenopterin skal patienter undgå at blive udsat for sollys og bruge solcreme, beskyttelsesbeklædning og solbriller, når de udsættes for solen. Fortæl straks din læge, hvis du eller dit barn udvikler udslæt eller rødme eller blærer på hudområder, der har været udsat for sol, eller hvis du eller dit barn oplever en brændende fornemmelse i huden.

Hvis det er nødvendigt, vil lægen eventuelt ordinere ekstra D-vitamin på grund af brugen af solcreme og beskyttelsesbeklædning.

Brug af anden medicin sammen med NULIBRY

Det er usandsynligt, at NULIBRY påvirker eller påvirkes af andre lægemidler. Fortæl dog altid lægen, hvis dit barn tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

NULIBRY indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge NULIBRY

Sådan skal NULIBRY gives

NULIBRY indsprøjtes i en blodåre gennem et kateter.

En læge med erfaring i behandling af medfødte metabolismefejl vil starte og overvåge behandlingen med NULIBRY.

NULIBRY kan gives hjemme. Inden du gør dette første gang, vil din læge eller sygeplejerske oplære dig i, hvordan du klargør medicinen og giver dig selv eller dit barn en dosis NULIBRY.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, hvordan du eller dit barn tager NULIBRY.

Så meget skal du bruge

Dosen afhænger af dit barns alder og kropsvægt. Du skal give dosis én gang dagligt. Din læge vil beregne den dosis, du skal give.

Hvis du har brugt for meget NULIBRY

Hvis du tror, du eller dit barn kan have fået mere NULIBRY end ordineret, skal du straks fortælle det til din læge.

Hvis du har glemt at indgive en dosis NULIBRY.

Hvis du har glemt at indgive en dosis NULIBRY, så giv den glemte dosis så hurtigt som muligt. Vent mindst 6 timer, før du giver den næste dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis der opstår bivirkninger, eller hvis du bemærker bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.

Følgende bivirkninger er meget almindelige og er relateret til injektionsenheden (kateteret) og ikke medicinen. Disse kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer.

- Kateterrelaterede problemer, såsom smerter, sekretion, rødme eller inflammation

Komplikationer relateret til kateter

Du eller dit barn vil have en injektionsenhed (kateterenhed). Den bruges til at indsprøjte din eller dit barns medicin i blodet. Du eller dit barn kan udvikle komplikationer relateret til kateteret. Følg lægens eller sygeplejerskens anvisninger i, hvordan du skal pleje denne enhed før og efter at have givet en dosis NULIBRY.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnet hætteglas

Opbevares i dybfryser ved -25 °C til -10 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaring af det rekonstituerede (blandede) NULIBRY

Rekonstitueret NULIBRY kan opbevares ved stuetemperatur (15 °C - 25 °C) eller opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i op til 4 timer inklusive den tid, der bruges til at indgive NULIBRY.

Hvis det rekonstituerede NULIBRY opbevares i køleskab, skal det have lov til at nå stuetemperatur (ved at rulle hvert hætteglas forsigtigt mellem hænderne i 3-5 minutter (må ikke rystes) eller stille det ved omgivende temperatur i ca. 30 minutter), inden NULIBRY indgives.

- Må ikke opvarmes.
- NULIBRY må ikke nedfryses efter rekonstitution.
- Må ikke omrystes.

Den rekonstituerede opløsning skal være en klar og farveløs til bleggul opløsning. Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er misfarvet.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicin eller affaldsmateriale, herunder materialer brugt til rekonstitution og administration, i afløbet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NULIBRY indeholder

- Aktivt stof: fosdenopterin 9,5 mg. Hvert hætteglasindeholder fosdenopterinhydrobromiddihydrat svarende til 9,5 mg fosdenopterin.
- Øvrige indholdsstoffer: askorbinsyre (E300), mannitol (E421), saccharose, saltsyre (E507), natriumhydroxid (E524) (se punkt 2 "Nulibry indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

NULIBRY er et hvidt til bleggult pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektion).

Hver pakke indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

TMC Pharma (EU) Ltd
7a Durands Court,
45 Parnell Street,
Waterford X91 P381
Irland

Fremstiller

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger vedrører klargøring og administration af NULIBRY:

Vejledning i klargøring og indgivelse af NULIBRY.

Læs denne vejledning, før du rekonstituerer (blander) og indgiver en dosis NULIBRY første gang, og hver gang du får et nyt hætteglas med NULIBRY. Disse oplysninger erstatter ikke samtale med din læge om dit barns medicinske tilstand eller barnets behandling. Tal altid med din læge, hvis du er usikker.

Lægen skal vise dig, hvordan du på korrekt vis forbereder og indgiver den ordinerede dosis NULIBRY til dit barn, inden du selv gør det første gang.

NULIBRY indgives i dit barns vene (intravenøst) gennem en kateterenhed, som anlægges af lægen eller sygeplejersken. Følg altid lægens eller sygeplejerskens specifikke anvisninger.

Vigtige oplysninger, som du skal kende til, før du klargør og indgiver NULIBRY:

- Dit barns dosis af NULIBRY er baseret på barnets alder og kropsvægt. Lægen eller sygeplejersken vil beregne den nødvendige mængde NULIBRY til hver dosis til dit barn. Mængden af NULIBRY, der skal bruges til hver dosis, og antallet af hætteglas, der skal bruges til at klargøre hver dosis, kan ændres ved hvert besøg hos lægen. Dosis vil blive målt som antal milliliter (ml) opløsning, du skal give.
- Hvis du eller dit barns omsorgsperson administrerer NULIBRY derhjemme, vil din læge eller sygeplejersken foreslå, at du fører en infusionsdagbog, hvor du som minimum noterer:
 - dato for hver dosis NULIBRY
 - antal hætteglas, der blev brugt til at klargøre hver dosis
 - lotnummer fra hvert af de anvendte NULIBRY-hætteglas
 - den samlede mængde (antal milliliter) NULIBRY, der blev indgivet
 - start- og sluttidspunkt for indgivelse af dosen
 - et sted til at registrere bivirkninger, medicineringsfejl og komplikationer med indgivelsen

Sørg for at holde disse oplysninger opdaterede, når dosen ændres. Medbring din infusionsdagbog til hvert opfølgningsbesøg hos din læge. Sørg for, at lægen eller apotekspersonalet udfylder følgende oplysninger i din infusionsdagbog:

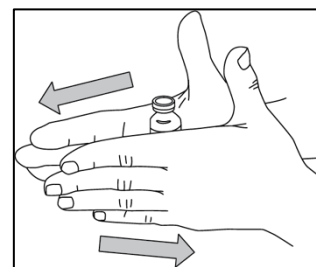
- dit barns dosis af NULIBRY i milliliter (ml)
- antal hætteglas, der skal bruges til at klargøre hver dosis
- NULIBRY leveres som pulver i et hætteglas. Hvert hætteglas med NULIBRY skal bestå af 5 ml sterilt vand til injektion for at opløse pulveret og danne en opløsning før brug.
Opløsningen må ikke forberedes med andet end sterilt vand til injektioner.

NULIBRY skal indgives inden for 4 timer efter forberedelse af opløsningen. Du kan opbevare den forberedte opløsning af NULIBRY ved stuetemperatur eller i køleskab i op til 4 timer, inklusive den tid det tager at indgive dosen. Hvis du ikke indgiver den klargjorte dosis af NULIBRY inden for 4 timer, skal den opløsning, du har lavet, kasseres. Se punkt 5 i indlægssedlen kaldet "**Opbevaring**".

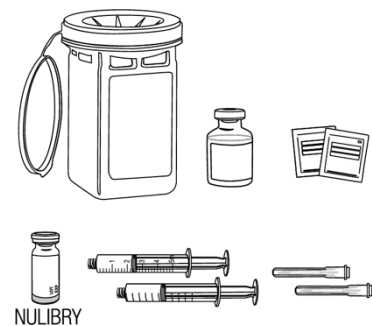
Klargøring til indgivelse af NULIBRY

Trin 1: Tag de ting frem, du skal bruge

- Brug en ren, plan arbejdsflade.
- Tag det korrekte antal hætteglas med NULIBRY, som du skal bruge til at klargøre dit barns ordinerede dosis, ud af fryseren. Du skal muligvis bruge mere end 1 hætteglas til at klargøre den samlede mængde til 1 dosis. Lad hætteglassene med NULIBRY nå stuetemperatur. Det kan gøres ved forsigtigt at rulle hvert hætteglas mellem hænderne i 3-5 minutter som vist, eller ved at lade hætteglassene stå ved stuetemperatur i ca. 30 minutter.



- Tag de ting frem, som du skal bruge til at klargøre og indgive en dosis NULIBRY:
 - Til 1 dosis skal der bruges 1 hætteglas med sterilt vand til injektion for hvert hætteglas med NULIBRY.
 - Kontrollér udløbsdatoen på NULIBRY-hætteglasset. Brug ikke hætteglasset, hvis udløbsdatoen er overskredet.
 - Brug ikke hætteglasset, hvis flipforseglingen på hætteglasset er brudt eller mangler.
 - Til 1 dosis skal der bruges 1 steril 5 ml-sprøjte til hvert hætteglas med NULIBRY til at forberede NULIBRY med sterilt vand til injektion
 - 1 anden steril sprøjte, der er stor nok til at rumme den samlede mængde NULIBRY, der skal bruges til én dosis. Din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet kan fortælle dig, hvilken størrelse og type sprøjte du skal bruge.
 - sterile kanyler (18-gauge anbefales)
 - spritservietter
 - handsker, hvis din læge eller sygeplejersken har sagt, at du skal bruge handsker, når du klargør og indgiver NULIBRY
 - 1 sæt til intravenøs indgivelse med en særlig slange uden di(2 ethylhexyl)phthalat (DEHP) og et 0,2 mikron filter
 - 1 infusionspumpe, der bruges til at indgive NULIBRY-dosen som anvist af din læge
 - andre materialer, som du skal bruge, hvis din læge anbefaler, at du renser dit barns intravenøse kateterenhed før og efter indgivelse af en dosis NULIBRY
 - Andre materialer, som apotekspersonalet eventuelt har givet dig til at bortskaffe medicin, som du ikke længere bruger.

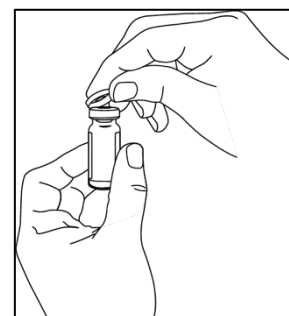


Trin 2: Vask hænder

- Vask hænderne godt med sæbe og vand. Tør hænderne i et rent håndklæde, eller lad dem lufttørre.
- Hvis du har fået at vide, at du skal bruge handsker ved klargøring og indgivelse af NULIBRY, skal du tage dem på nu.

Trin 3: Klargør hætteglassene

- Tag fliplåget af hvert hætteglas med sterilt vand til injektion, der skal bruges.



- Rengør gummiproppen på hvert hætteglas med en spritserviet, og lad den lufttørre. Blæs ikke på stopperen for at tørre den hurtigere.

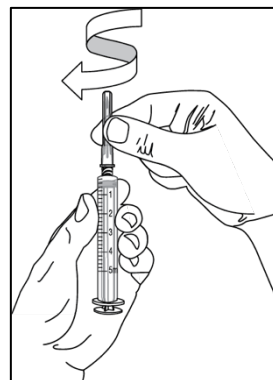
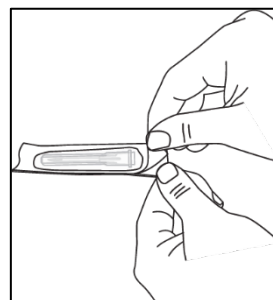
Bemærk: Hvis du rører ved hætteglassets prop, skal du rengøre den igen med en spritserviet.



Trin 4: Klargør sprøjten, der skal bruges til opsugning af sterilt vand til injektion

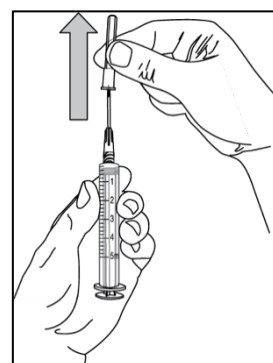
- Åbn indpakningen, der indeholder 1 kanyle. Du må **ikke** fjerne kanylehætten endnu.

- Åbn indpakningen, der indeholder en 5 ml sprøjte. Sæt kanylen på sprøjtespidsen ved at skrue den på i pilens retning, som vist. Din kanyle og sprøjte kan se anderledes ud end de viste.

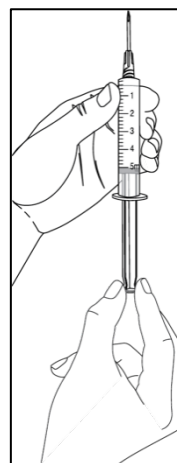


Trin 5: Fyld sprøjten med sterilt vand til injektion

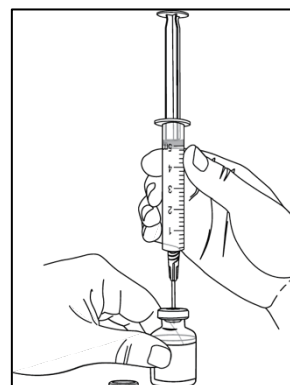
- Fjern kanylehætten ved at trække hætten lige af. Du må **ikke** røre ved kanylen eller lade kanylen røre nogen overflade.



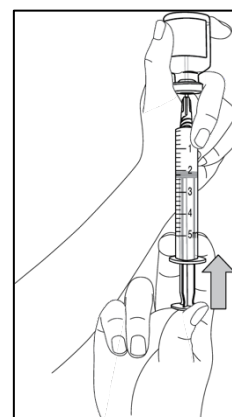
- Hold sprøjtens krop med den ene hånd. Brug den anden hånd til at trække sprøjtestemplet tilbage, indtil toppen af stemplet når 5 ml-linjen på sprøjten.



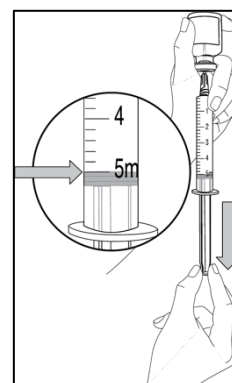
- Hold hætteglasset med sterilt vand til injektion fast på arbejdsfladen, og indfør kanylen i midten af hætteglassets prop.



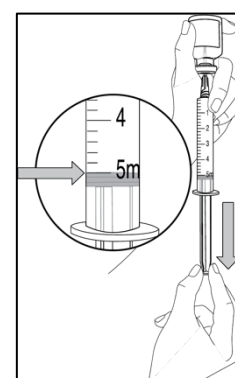
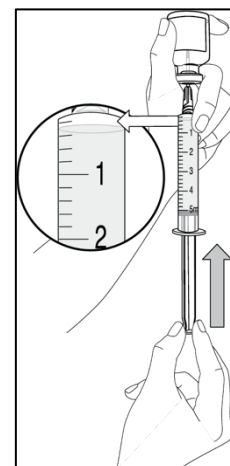
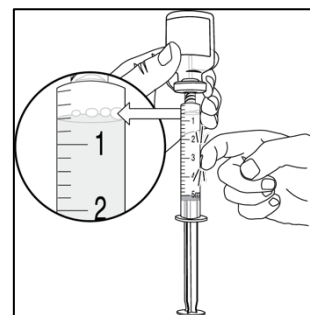
- Vend langsomt hætteglasset på hovedet. Kontrollér, at spidsen af kanylen ikke er i vandet. Skub derefter stemplet op for at skubbe al luften fra sprøjten ind i hætteglasset.



- Bevæg derefter kanylen, så spidsen kommer ind i vandet. Træk langsomt sprøjtestemplet ned for at fylde sprøjten med 5 ml sterilt vand til injektion.



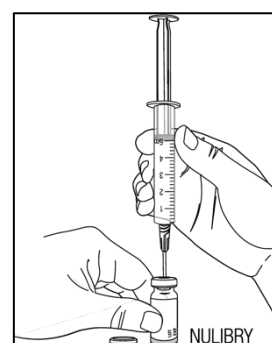
- Bank let på sprøjten med fingrene, indtil der kommer luftbobler op til toppen af sprøjten, og tryk derefter forsigtigt stemplet op for at presse luften ud af sprøjten.



- Når luftboblerne er fjernet, skal du kontrollere sprøjten for at sikre, at der er 5 ml opløsning i sprøjten, før du fjerner kanylen fra hætteglasset. Fortsæt med at trække væske op, indtil du når 5 ml. Brug ikke mindre.

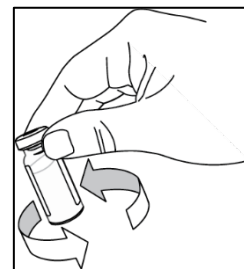
Trin 6: Rekonstituér NULIBRY

- Tag fliplåget af hætteglasset med NULIBRY.
- Tør gummiproppen på hætteglasset med NULIBRY af med en ny spritserviet.
- Hold hætteglasset med NULIBRY fast på arbejdsfladen. Tag sprøjten med det sterile vand til injektion, og indfør langsomt kanylen i midten af hætteglassets prop.
- Tryk langsomt stemplet helt i bund for at skubbe det sterile vand til injektion ind i hætteglasset. Fjern derefter forsigtigt kanylen fra hætteglasset. Bortskaf straks den brugte kanyle og sprøjte, som apotekspersonalet har fortalt dig, så ingen kan



komme til skade. Prøv **ikke** at sætte hættten på kanylen igen. Se punkt 5 “**Opbevaring**”

- Hvirvl forsigtigt og jævnt hætteglasset rundt, indtil pulveret er helt opløst. Ryst **ikke** hætteglasset.



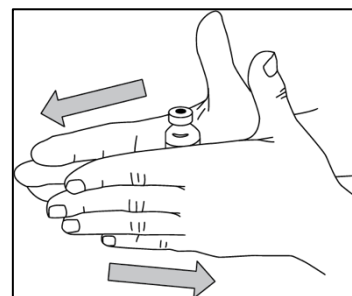
- **Gentag trin 4-6, hvis der skal bruges mere end 1 hætteglas med NULIBRY til at klargøre dit barns ordinerede NULIBRY-dosis.**
- **Brug en ny 5 ml sprøjte og en ny kanyle til hvert hætteglas med NULIBRY.**

Bemærk: Når den er forberedt, skal NULIBRY-opløsningen være klar og farveløs til bleggul.

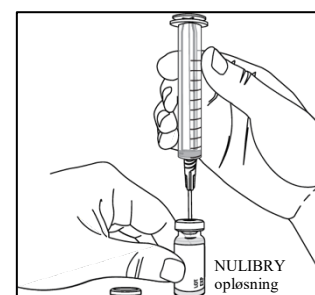
- Brug **ikke** opløsningen, hvis den er misfarvet eller grumset, eller hvis der er partikler i den. Hvis opløsningen er misfarvet eller grumset, eller der er partikler i den:
 - må du **ikke** kassere hætteglasset, da apotekspersonalet kan bede dig om at returnere det.
 - Fortæl det til apotekspersonalet, og bed om et erstatningshætteglas.

Trin 7: Klargør en sprøjte med den ordinerede dosis NULIBRY

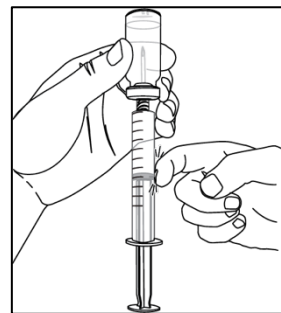
- Hvis du har opbevaret den forberedte NULIBRY-opløsning i køleskabet, skal du tage hætteglassene med den forberedte NULIBRY-opløsning ud af køleskabet og lade dem nå stuetemperatur. Det kan gøres ved forsigtigt at rulle hvert hætteglas mellem hænderne i 3-5 minutter som vist (må ikke rystes), eller ved at lade hætteglassene stå ved stuetemperatur i ca. 30 minutter.
- Åbn indpakningen, der indeholder en ny steril kanyle. Du må **ikke** fjerne kanylehætten endnu.
- Åbn indpakningen med en steril engangssprøjte, som er stor nok til at rumme den samlede mængde NULIBRY, der skal bruges til én dosis. Sæt kanylen på sprøjtespidsen med en skru bevægelse. Du må **ikke** fjerne kanylehætten endnu.
- Tør proppen på hvert forberedt NULIBRY-hætteglas af med en ny spritserviet.
- Fjern kanylehætten ved at trække hættten lige af. **Du må ikke** røre ved kanylen eller lade kanylen røre nogen overflade.
- Hold sprøjten med den ene hånd. Indfør kanylen i midten af proppen på NULIBRY-hætteglasset, og vend langsomt hætteglasset på hovedet.



- Bevæg derefter kanylen, så spidsen kommer ind i NULIBRY-opløsningen. Træk sprøjtestemplet langsomt tilbage for at fylde sprøjten med den mængde NULIBRY-opløsning i ml, der skal bruges til dit barns ordinerede dosis.

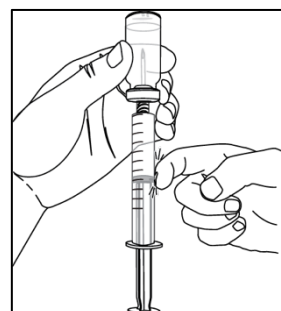
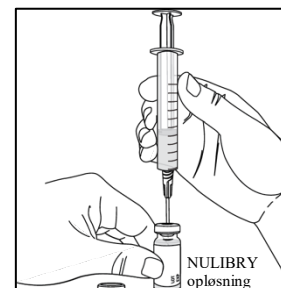


- Fjern eventuelle luftbobler fra sprøjten. Bank let på sprøjtecylinderen, så eventuelle bobler stiger op til toppen af hætteglasset. Skub stemplet op for at skubbe eventuelle luftbobler tilbage i hætteglasset. Kontrollér, at den korrekte mængde NULIBRY-opløsning er trukket ind i sprøjten. Om nødvendigt trækkes stemplet lidt ned, indtil den ordinerede mængde NULIBRY-opløsning er i sprøjten.

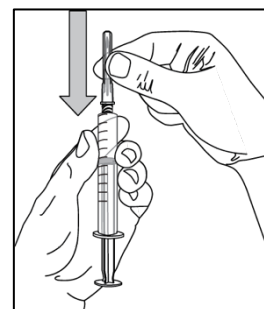
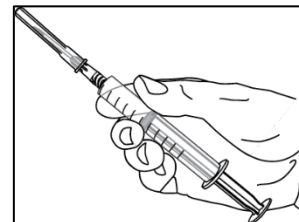
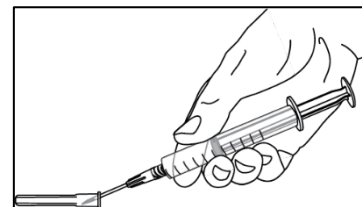


Følg nedenstående trin, hvis der skal bruges mere end 1 hætteglas NULIBRY for at opnå den samlede mængde opløsning til 1 daglig dosis.

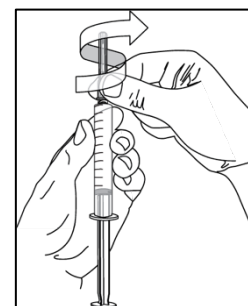
- Fjern kanylen og sprøjten fra det første hætteglas med NULIBRY. Hold sprøjten med den ene hånd. Indfør kanylen i midten af proppen på NULIBRY-hætteglasset, og vend langsomt hætteglasset på hovedet.
- Bevæg derefter kanylen, så spidsen kommer ind i NULIBRY-opløsningen. Træk sprøjtestemplet langsomt tilbage for at fylde sprøjten med den mængde NULIBRY-opløsning i ml, der skal bruges til dit barns ordinerede dosis.
- Fjern eventuelle luftbobler fra sprøjten. Bank let på sprøjtecylinderen, så eventuelle bobler stiger op til toppen af hætteglasset. Skub stemplet op for at skubbe eventuelle luftbobler tilbage i hætteglasset. Kontrollér derefter, at den korrekte mængde NULIBRY-opløsning er trukket ind i sprøjten. Om nødvendigt trækkes stemplet lidt ned, indtil den ordinerede mængde NULIBRY-opløsning er i sprøjten.
- Gentag dette trin, hvis der er behov for yderligere hætteglas med NULIBRY for at have nok til dit barns dosis.
- Når kanylen fjernes fra det sidste hætteglas med NULIBRY, er hele den forberedte dosis NULIBRY i 1 sprøjte.



- Inden kanylen fjernes fra sprøjten, skal kanylehætten sættes på igen ved at placere hættens på en plan overflade og skubbe kanylen ind i hættens, som vist. Hold injektionssprøjten med den ene hånd, og brug kanylen til at "samle" hættens op. Når hættens sidder på kanylen, skal du bruge den anden hånd til at fastgøre hættens på kanylemuffens.



- Fjern kanylen med påsat hætte fra sprøjtespidsen med en skruebevægelse i pilens retning, som vist. Rør **ikke** ved spidsen af sprøjten, efter kanylen er fjernet.



- Bortskaf kanylen korrekt. Se punkt 5 "Opbevaring"



- Kassér de brugte NULIBRY-hætteglas efter brug, også selv om der er medicin tilbage i hætteglassene, som anvist af apotekspersonalet. Smid det ikke ud med husholdningsaffald.
- NULIBRY-dosen er nu klar til at blive indgivet til dit barn.

Trin 8: Indgivelse af en dosis NULIBRY

- NULIBRY indgives i dit barns vene (intravenøst) gennem en kateterenhed, der anlægges af lægen.
- Når NULIBRY indgives gennem en infusionspumpe, skal NULIBRY indgives ved en hastighed på 1,5 ml pr. minut.

- Hvis mængden (volumen) i ml af dit barns ordinerede NULIBRY-dosis er mindre end 2 ml, kan din læge bede dig om at indgive NULIBRY ved at indgive det langsomt med en sprøjte. Følg din læges anvisninger for, hvordan du giver dit barn en dosis NULIBRY ved langsom injektion.
- **Følg lægens anvisninger for korrekt pleje af dit barns kateterenhed til intravenøs adgang, før og efter du indgiver en dosis NULIBRY.**

Trin 9: Registrér injektionen

Når du har indgivet hver dosis NULIBRY, skal du registrere oplysninger om dosen i en infusionsdagbog. Se punktet i denne vejledning kaldet **“Vigtige oplysninger, som du skal kende til, før du klargør og indgiver NULIBRY”**.

Trin 10: Bortskaffelse

Efter injektion skal du bortskaffe al ubrugt NULIBRY-opløsning, sprøjten med injektionssættet, hætteglasset og andre affaldsmaterialer som anvist af apotekspersonalet. Smid det ikke ud med husholdningsaffald. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.