

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NULIBRY 9,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 12,5 mg Fosdenopterinhydrobromid $2 \text{ H}_2\text{O}$, entsprechend 9,5 mg Fosdenopterin.

Nach der Rekonstitution mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml der Lösung 1,9 mg Fosdenopterin (1,9 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes bis hellgelbes Pulver.

Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert im Bereich von 5–7, eine Viskosität von 1,0 cSt und einer Osmolarität im Bereich von 260–320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NULIBRY wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

NULIBRY darf nur angewendet werden, wenn der Patient eine bestätigte genetische Diagnose oder eine Verdachtsdiagnose von MoCD Typ A hat.

Patienten mit einer Verdachtsdiagnose von MoCD Typ A müssen sich einem Gentest zur Bestätigung der Diagnose von MoCD Typ A unterziehen. NULIBRY muss abgesetzt werden, wenn die Diagnose von MoCD Typ A nicht mittels Gentest bestätigt werden kann.

Die Behandlung mit NULIBRY muss in einem Krankenhaus von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Stoffwechselstörungen hat, eingeleitet und überwacht werden. NULIBRY ist eine chronische Substratersatztherapie zur Langzeitanwendung.

Dosierung

Kinder unter 1 Jahr (basierend auf dem Gestationsalter)

Bei Patienten, die jünger als ein Jahr alt sind, wird die empfohlene Dosis von NULIBRY basierend auf dem Gestationsalter titriert.

Für Patienten, die jünger als 1 Jahr und Frühgeborene sind (Gestationsalter < 37 Wochen), beträgt die empfohlene Anfangsdosis von NULIBRY 0,40 mg/kg/Tag, einmal täglich intravenös verabreicht. Die Dosis wird über einen Zeitraum von 3 Monaten auf eine Zieldosis von 0,90 mg/kg/Tag titriert, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Für Patienten, die jünger als 1 Jahr und termingerecht geboren sind (Gestationsalter $\geq$ 37 Wochen), beträgt die empfohlene Anfangsdosis von NULIBRY 0,55 mg/kg/Tag, einmal täglich intravenös verabreicht. Die Dosis wird über einen Zeitraum von 3 Monaten auf eine Zieldosis von 0,90 mg/kg/Tag titriert, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Anfangsdosis- und Titrationsplan von NULIBRY für Patienten unter einem Jahr basierend auf dem Gestationsalter

Titrationplan	Frühgeborene (Gestationsalter weniger als 37 Wochen)	Termingerecht Geborene (Gestationsalter ab 37 Wochen)
Anfangsdosis	0,40 mg/kg einmal täglich	0,55 mg/kg einmal täglich
Dosis in Monat 1	0,70 mg/kg einmal täglich	0,75 mg/kg einmal täglich
Dosis in Monat 3	0,90 mg/kg einmal täglich	0,90 mg/kg einmal täglich

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis unter 18 Jahre und Erwachsene

Die empfohlene Dosis von NULIBRY beträgt 0,90 mg/kg (basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht), einmal täglich intravenös verabreicht.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, muss diese so schnell wie möglich verabreicht werden. Die nächste geplante Dosis muss mindestens 6 Stunden nach der Verabreichung der versäumten Dosis verabreicht werden.

Art der Anwendung

NULIBRY ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

NULIBRY ist nach Rekonstitution mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke mit einer Infusionsrate von 1,5 ml/min zu verabreichen. Dosisvolumina unter 2 ml müssen möglicherweise mit einer Spritze langsam intravenös verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Wenn dies vom Arzt als angemessen erachtet wird, kann NULIBRY zu Hause von der Betreuungsperson des Patienten verabreicht werden. Wenn NULIBRY von einer Betreuungsperson/dem Patienten verabreicht wird, muss die Betreuungsperson/der Patient die detaillierten „Hinweise für den Anwender“ bezüglich der Zubereitung, Anwendung, Lagerung und Entsorgung von NULIBRY sorgfältig lesen und befolgen. Diese liegen im Umkarton bei.

Der Arzt muss das erforderliche Volumen von NULIBRY in Millilitern (ml) und die Anzahl der für jede Dosis benötigten Durchstechflaschen berechnen und der Betreuungsperson/dem Patienten zur Verfügung stellen, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzial für Lichtempfindlichkeit

Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-tierexperimentellen Studien ist Lichtempfindlichkeit ein potenzielles Risiko, siehe Abschnitt 5.3.

Mit Fosdenopterin behandelte Patienten oder deren Betreuungspersonen müssen darauf hingewiesen werden, dass Patienten die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht und künstlichem UV-Licht (d. h. UVA- oder UVB-Phototherapie) meiden oder minimieren und Vorsichtsmaßnahmen ergreifen müssen (z. B. Anwendung von Sonnencremes mit einem breiten Spektrum und einem hohen Lichtschutzfaktor und Tragen von Kleidung, Hut und Sonnenbrille, die vor Sonne schützen). Die Betreuungspersonen/Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn der Patient einen Hautausschlag entwickelt oder wenn er Symptome von Lichtempfindlichkeitsreaktionen (Rötung, Brennen der Haut, Blasenbildung) bemerkt. Aufgrund der Anwendung von Sonnenschutzmitteln und vor Sonne schützender Kleidung sollten Ärzte eine Vitamin-D-Supplementation erwägen und die Betreuungsperson/den Patienten entsprechend beraten.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Fosdenopterin durchgeführt.

Die Wahrscheinlichkeit von stoffwechselbasierten und transporterbasierten Arzneimittelwechselwirkungen mit Fosdenopterin ist gering, und die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Fosdenopterin (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fosdenopterin bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von NULIBRY während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fosdenopterin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit NULIBRY zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Fosdenopterin durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NULIBRY hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden bei 11 Patienten mit MoCD Typ A bewertet. Die häufigste (> 20 %) unerwünschte Reaktion, die in klinischen Studien beobachtet wurde, waren Komplikationen im Zusammenhang mit dem Gerät, die auf den Katheter und nicht auf Fosdenopterin zurückzuführen waren. Kein Patient musste die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse absetzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und Häufigkeit aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), Sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten unter der Behandlung mit NULIBRY auftraten.

Tabelle 2 Berichtete Nebenwirkungen nach Systemorganklasse /bevorzugtem Begriff und Häufigkeit

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 10\%$)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Komplikationen im Zusammenhang mit dem Gerät

Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

Komplikationen im Zusammenhang mit dem Katheter

Bei acht von zehn Patienten, die mit NULIBRY behandelt wurden, trat mindestens eine Nebenwirkung im Zusammenhang mit dem Gerät auf. Die Ereignisse, die bei mehr als einem Patienten berichtet wurden, umfassten Komplikationen im Zusammenhang mit dem Gerät (7 Patienten), Dislokation des Geräts und Infektion an der Katheterstelle (jeweils 3 Patienten) und Extravasation sowie Schmerzen an der Katheterstelle, zentralvenöse Katheterisierung, Absonderung an der Katheterstelle, Geräteleckage, Geräteverschluss, Bakteriämie, Sepsis und vaskuläre Infektion durch das Gerät (jeweils 2 Patienten).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die maximal verträgliche Dosis von NULIBRY ist nicht erwiesen und es ist kein Gegenmittel für Fosdenopterin bekannt. Falls ein Patient eine höhere als die beabsichtigte Dosis von NULIBRY erhält, wird eine häufige Überwachung der Vitalzeichen und des klinischen Status über einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden nach der Dosierung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel;
sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel

ATC-Code: A16AX19

Wirkmechanismus

Patienten mit MoCD Typ A haben Mutationen im Molybdän-Cofaktor-Synthese-1(MOCS1)-Gen, was zu einer mangelhaften MOCS1A/B-abhängigen Synthese des Zwischensubstrats, cPMP, führt. Die Substratersatztherapie mit NULIBRY bietet eine exogene Quelle für cPMP, das zu Molybdopterin umgewandelt wird. Molybdopterin wird dann zum Molybdän-Cofaktor umgewandelt, der für die Aktivierung von Molybdän-abhängigen Enzymen benötigt wird, darunter das die Konzentrationen der neurotoxischen Sulfite senkende Enzym Sulfitoxidase (SOX).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von NULIBRY und rcPMP wurde in einer kombinierten Analyse der 15 Patienten mit genetisch bestätigter MoCD Typ A bewertet, die eine Substratersatztherapie mit NULIBRY und/oder mit rcPMP erhielten, das den gleichen therapeutisch wirksamen Anteil wie Fosdenopterin hat und als therapeutisch gleichwertig zu NULIBRY betrachtet wird.

Von den 15 behandelten Patienten in der kombinierten Analyse waren 47 % männlich, 73 % waren weiß und 27 % asiatisch; das mediane Gestationsalter betrug 39 Wochen (Bereich: 35 bis 41 Wochen). Das mediane Alter der 15 Patienten bei der genetischen Diagnose betrug 4 Tage. Dazu zählten auch 6 Patienten mit einer pränatalen Diagnose.

Das Gesamtüberleben ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Das Gesamtüberleben bei Patienten mit MoCD Typ A unter Behandlung mit NULIBRY oder rcPMP

	NULIBRY (oder rcPMP) (n = 15)
Anzahl der Todesfälle (%)	2 (13,3 %)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier	
1 Jahr	93 %
3 Jahre	86 %
Die mittlere Überlebenszeit (Monate) (Median; Min., Max.)	73,2 (64,4; 0, 162)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; rcPMP = rekombinantes Escherichia-coli-abgeleitetes cPMP.

Die Erkenntnisse aus der Analyse des Gesamtüberlebens wurden mit einer unbehandelten Kontrollgruppe mit natürlichem Krankheitsverlauf verglichen. Insgesamt war das Überleben bei Patienten, die NULIBRY erhielten, verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe mit natürlichem Krankheitsverlauf signifikant länger.

Im Vergleich zur unbehandelten Gruppe mit natürlichem Krankheitsverlauf waren Patienten, die NULIBRY erhielten, eher gehfähig, konnten eher Nahrung über den Mund aufnehmen, eher an Gewicht zulegen, haben sich eher körperlich entwickelt und erreichten eher einen Kopfumfang, der näher an dem von Gleichaltrigen war. Neurologische Schäden, die vor der Therapie stattfanden, einschließlich in utero, sind nicht reversibel.

Urin-Biomarker bei MoCD

Die Behandlung mit NULIBRY führte bei Patienten mit MoCD Typ A zu einer Verringerung der Konzentrationen von Cystein-S-Sulfonsäure (SSC) im Urin und die Verringerung wurde bei langfristiger Behandlung über 48 Monate aufrechterhalten. Bei einem Patienten war der auf Kreatinin normalisierte Ausgangswert von SSC im Urin mit einem Wert von 92,0 µmol/mmol charakterisiert. Nach der Behandlung mit NULIBRY (n = 15) lagen die mittleren Spiegel (± SD) von auf Kreatinin normalisierte SSC im Urin zwischen 12,9 (± 7,3) und 8,6 (± 5,8) µmol/mmol von Monat 3 bis zum letzten Besuchstermin.

Jugendliche und Erwachsene

Für Jugendliche ab 12 Jahren bis zum Alter unter 18 Jahren und Erwachsene liegen nur begrenzte Daten vor.

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Fosdenopterin bei gesunden erwachsenen Probanden nach einer einzigen intravenösen Verabreichung von Fosdenopterin sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Fosdenopterin stiegen in etwa proportional mit zunehmenden Dosen.

Tabelle 4 Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter nach einer einzelnen intravenösen Dosis von Fosdenopterin bei gesunden Probanden

Parameter	0,075 mg/kg ¹	0,24 mg/kg ¹	0,68 mg/kg ¹
C_{max} (ng/ml)	285 (57)	873 (99)	2.800 (567)
AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	523 (75)	1.790 (213)	5.960 (1.820)

¹ Dosen mit 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg und 0,68 mg/kg entsprechen dem 0,08-, 0,27- bzw. 0,76-Fachen der empfohlenen Maximaldosis.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (V_d) von Fosdenopterin betrug etwa 300 ml/kg. Die Plasmaproteinbindung von Fosdenopterin lag zwischen 6 und 12 %.

Biotransformation

Fosdenopterin wird vorwiegend durch nichtenzymatische Abbauprozesse zu einem inaktiven Oxidationsprodukt von endogenem cPMP metabolisiert.

Untersuchung des Potenzials für Arzneimittelwechselwirkungen

Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen basierend auf Cytochrom P450 (CYP) und/oder Transporter-Wechselwirkungen wurde in einer Reihe von *In-vitro*-Studien erforscht.

Gemäß *in-vitro*-Test an humanen Lebermikrosomen hemmt Fosdenopterin keine CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- oder CYP3A4/5-Isoenzyme. Es gab eine geringe oder keine direkte zeit- oder stoffwechselabhängige Hemmung dieser Isoenzyme und es wurden halbmaximale inhibitorische Konzentrationen (IC_{50}) von > 500 µM berichtet. Fosdenopterin zeigte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Die Behandlung von humanen

Hepatozytenkulturen mit bis zu 100 µM Fosdenopterin verursachte einen kleinen oder keinen Anstieg der Konzentration von CYP1A2-, CYP2B6- oder CYP3A4-mRNA und der Enzymaktivität.

Fosdenopterin hemmt Efflux- oder Aufnahmetransporter nicht. Die Hemmung von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 µM), OAT3, MATE1 und MATE2-K (20 µM) wurde als < 10 % bei 200 µM berichtet, während cPMP eine geringe Hemmung von MATE2-K (25 %) und OAT1 (33 %) bei 200 µM zeigte. Fosdenopterin ist kein Substrat von P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 oder MATE2-K und ist möglicherweise ein schwaches Substrat für MATE1.

Elimination

Die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance (CL) von Fosdenopterin betrug zwischen 167 und 195 ml/h/kg. Die mittlere Halbwertszeit von Fosdenopterin lag zwischen 1,2 und 1,7 Stunden.

Die renale Clearance von Fosdenopterin macht etwa 40 % der Gesamtkörper-Clearance aus.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Fosdenopterin bei speziellen Patientengruppen, die durch ethnische Zugehörigkeit, Alter oder Nieren- oder Leberfunktionsstörung gekennzeichnet sind, durchgeführt. Die Wirkung von Nieren- und Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Fosdenopterin ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fosdenopterin bei pädiatrischen MoCD-Typ-A-Patienten sind ähnlich wie bei gesunden erwachsenen Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe bei juvenilen Tieren und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenität

Mit Fosdenopterin wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

Reproduktivitäts- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Fosdenopterin durchgeführt.

Phototoxizität

Fosdenopterin war *in vitro* und *in vivo* phototoxisch. Bei Ratten wurden nach UV-Bestrahlung Reaktionen der Haut (Erythem, Ödem, Schuppung und Schorf) und ophthalmische und histopathologische Veränderungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ascorbinsäure (E300)

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)

Saccharose
Salzsäure (E507) (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (E524) (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Nach der Rekonstitution

Rekonstituiertes NULIBRY kann bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) oder im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) für bis zu 4 Stunden einschließlich der Infusionszeit gelagert werden. NULIBRY nach der Rekonstitution nicht einfrieren. Nicht schütteln.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei 2 °C bis 8 °C oder 15 °C bis 25 °C für 4 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Wenn die Rekonstitution unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist, sollten normalerweise die oben genannten Bedingungen nicht überschritten werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Gefrierschrank bei –25 °C bis –10 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 10-ml- -Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Butylgummi-Stopfen und Aluminiumverschluss.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt und der Überschuss an nicht verwendetem Arzneimittel muss ordnungsgemäß entsorgt werden. Steriles Wasser für Injektionszwecke, Spritzen, Nadeln und Alkoholtupfer müssen dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

Rekonstitution

NULIBRY muss vor der Anwendung mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Rekonstituiertes NULIBRY darf weder geschüttelt noch erwärmt werden. Während der Zubereitung sind sterile Arbeitstechniken anzuwenden und es sind die folgenden Anweisungen zu befolgen:

1. Die Gesamtdosis, die erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen und das Gesamtvolumen der rekonstituierten Dosis basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und der verordneten Dosis müssen bestimmt werden. Dosisvolumina können zwischen 0,4 ml für ein frühgeborenes Neugeborenes mit einem Gewicht von 2 kg (0,40 mg/kg/Tag) und 23,7 ml für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 50 kg (0,90 mg/kg/Tag) liegen. Siehe Abschnitt 4.2. Die Anzahl der Durchstechflaschen, die zu rekonstituieren sind, ergibt sich aus der Dosis des Patienten geteilt durch 9,5 mg/Durchstechflasche (Inhalt einer Durchstechflasche). Falls die berechnete Anzahl der Durchstechflaschen keine ganze Zahl ergibt, ist auf die nächste ganze Zahl aufzurunden.
2. Die erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen muss aus dem Gefrierschrank genommen werden, damit diese Raumtemperatur annehmen können (indem man jede Durchstechflasche 3 bis 5 Minuten lang vorsichtig zwischen den Händen rollt (nicht schütteln) oder indem man sie ungefähr 30 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lässt).
3. Jede erforderliche NULIBRY-Durchstechflasche muss mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Jede Durchstechflasche wird durch die langsame Injektion von 5 ml Wasser für Injektionszwecke entlang der inneren Wand jeder Durchstechflasche rekonstituiert. Die Durchstechflasche muss vorsichtig und ständig geschwenkt werden, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden. Nach der Rekonstitution beträgt die endgültige Konzentration der rekonstituierten NULIBRY-Lösung 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Es darf nur das Volumen, das der empfohlenen Dosis entspricht, verabreicht werden.
4. Rekonstituiertes NULIBRY ist eine klare und farblose bis hellgelbe Lösung. NULIBRY ist vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu überprüfen. NULIBRY darf nicht angewendet werden, wenn Partikel vorhanden sind oder wenn die Lösung verfärbt ist.
5. Die gesamte rekonstituierte Dosis ist zu verabreichen.

Wenn rekonstituiertes NULIBRY im Kühlschrank gelagert wird, lassen Sie es vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen indem Sie jede Durchstechflasche 3 bis 5 Minuten lang vorsichtig zwischen den Händen rollen (nicht schütteln) oder indem Sie sie ungefähr 30 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen.

Anwendung

NULIBRY ist zur Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt. Wenn dies vom Arzt als angemessen erachtet wird, kann NULIBRY zu Hause von der Betreuungsperson des Patienten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn NULIBRY von der Betreuungsperson/vom Patienten verabreicht werden kann, muss die Betreuungsperson/der Patient die detaillierten Anweisungen bezüglich der Zubereitung, Anwendung, Lagerung und Entsorgung von NULIBRY lesen.

NULIBRY ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. NULIBRY muss mit einem Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)-freien Schlauch mit einem 0,2-Mikron-Filter verabreicht werden. NULIBRY darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (beachten Sie, dass NULIBRY mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert wird). NULIBRY darf nicht als eine Infusion mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

NULIBRY wird mit einer Spritzenpumpe mit einer Rate von 1,5 ml pro Minute verabreicht.

Dosisvolumina unter 2 ml müssen möglicherweise mit einer Spritze langsam intravenös verabreicht werden.

Die Verabreichung von NULIBRY muss innerhalb von 4 Stunden nach der Rekonstitution abgeschlossen sein.

Beseitigung des Arzneimittels und der sonstigen verwendeten Materialien

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, einschließlich für die Rekonstitution und Verabreichung verwendete Materialien, sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1684/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15-09-2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Die Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von NULIBRY muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten, und alle anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsmaterial sollen Medikationsfehler minimieren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem NULIBRY vermarktet wird, allen Patienten/Betreuungspersonen, von denen erwartet wird, dass sie NULIBRY zu Hause anwenden, folgendes Schulungsmaterial durch den Arzt zur Verfügung gestellt wird:

- Hinweise zur Anwendung
- Infusionstagebuch

Hinweise zur Anwendung:

- Wichtige Informationen, die Patienten/Betreuungspersonen erhalten müssen, bevor Sie NULIBRY zubereiten und verabreichen;
- Anweisungen zum Zeitraum, über den das Arzneimittel verabreicht werden muss;
- Eine Beschreibung des Lösungsmittel zur Rekonstitution;
- Die erforderliche Verabreichungszeit nach der Rekonstitution;
- Schritt-für-Schritt-Anleitung (mit Abbildungen der meisten Schritte sowie Schrift und Weißraum)

Infusionstagebuch:

- Es soll auch als Kommunikationsinstrument zwischen Arzt, Patient und Betreuungsperson zur Überwachung der Sicherheit und zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung dienen.
- Dieses Dokument wird die folgenden Punkte enthalten:
 - Notfallnummern
 - die vom behandelnden Arzt verordnete Dosis und das Verabreichungsschema
 - Aufzeichnungen über die Verabreichung des Arzneimittels durch die Betreuungsperson, einschließlich Daten, verabreichte Dosen, unerwünschte Ereignisse, Medikationsfehler und Komplikationen bei der Verabreichung zu Hause.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nulibry bei der Behandlung von Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A zu gewährleisten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jährlich alle neuen Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nulibry vorlegen.	Jährlich (mit jährlicher Neubewertung)
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von NULIBRY weiter zu charakterisieren, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Beobachtungsstudie an mit NULIBRY behandelten Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A durchführen und die Ergebnisse einreichen.	Jährlich (mit jährlicher Neubewertung)

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NULIBRY 9,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Fosdenopterin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Fosdenopterinhydrobromid 2 H₂O, entsprechend 9,5 mg Fosdenopterin. Nach Rekonstitution mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml Konzentrat Fosdenopterinhydrobromid 2 H₂O, entsprechend 1,9 mg Fosdenopterin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Ascorbinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Saccharose, Salzsäure, Hydroxid.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Gefrierschrank bei -25 °C bis -10 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma (EU) Ltd

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1684/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

NULIBRY 9,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Fosdenopterin
i.v. Anwendung nach Rekonstitution

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

9,5 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

NULIBRY 9,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Fosdenopterin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie oder Ihr Kind.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist NULIBRY und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NULIBRY beachten?
3. Wie ist NULIBRY anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NULIBRY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist NULIBRY und wofür wird es angewendet?

Was ist NULIBRY?

NULIBRY enthält den Wirkstoff Fosdenopterin.

NULIBRY wird bei Menschen mit der Erbkrankheit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A angewendet. Es wird bei Menschen angewendet, wenn Ärzte vermuten, dass diese MoCD Typ A haben könnten. Die Behandlung muss lebenslang fortgesetzt werden, wenn MoCD Typ A mittels Gentest bestätigt wird.

Was ist Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A?

MoCD Typ A ist ein seltener angeborener Defekt in den natürlichen chemischen Vorgängen, die die Funktion des Körpers ermöglichen (Stoffwechsel). Anzeichen dieser genetischen Erkrankung zeigen sich für gewöhnlich kurz nach der Geburt und umfassen Schwierigkeiten beim Essen und Krampfanfälle. Andere Anzeichen sind eine verminderte Wahrnehmung der Umgebung oder eine verminderte Reaktion auf die Umgebung, ein Anstieg der Schreckhaftigkeit bei plötzlichen Ereignissen und schwache oder steife Muskeln.

MoCD Typ A ist auf einen Fehler im MOCS1-Gen zurückzuführen. Dieser hindert den Körper daran, eine wesentliche Substanz herzustellen, das zyklische Pyranopterin-Monophosphat. Wenn diese Substanz fehlt, können bestimmte im Körper gebildete Stoffe (Sulfite) nicht abgebaut werden. Diese Stoffe sind giftig für das Gehirn und können die Entwicklung eines Kindes negativ beeinflussen oder verzögern.

Wie wirkt NULIBRY?

NULIBRY liefert die fehlende Substanz, die Ihr Körper oder der Körper Ihres Kindes benötigt, um schädliche Sulfite abbauen zu können.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NULIBRY beachten?

NULIBRY darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen Fosdenopterin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie NULIBRY anwenden.

Patienten, die NULIBRY anwenden, können empfindlich für direktes Sonnenlicht und ultraviolettes Licht werden. Während der Behandlung mit Fosdenopterin müssen Patienten Sonnenlicht meiden und Sonnenschutzmittel anwenden, sowie vor Sonne schützende Kleidung und eine Sonnenbrille tragen, wenn sie der Sonne ausgesetzt sind. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind ein Hautausschlag, eine Rötung oder Blasenbildung auf Hautbereichen, die der Sonne ausgesetzt waren, oder ein Brennen der Haut auftritt.

Aufgrund der Anwendung von Sonnenschutzmitteln und vor Sonne schützender Kleidung kann Ihr Arzt nach Bedarf zusätzliches Vitamin D verordnen.

Anwendung von NULIBRY zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es ist unwahrscheinlich, dass NULIBRY einen Einfluss auf andere Arzneimittel hat oder durch andere Arzneimittel beeinflusst wird. Informieren Sie Ihren Arzt dennoch, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel anzuwenden.

NULIBRY enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist NULIBRY anzuwenden?

Wie wird NULIBRY verabreicht?

NULIBRY wird über einen Katheter in eine Vene injiziert.

Ein Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Stoffwechseldefekten hat, wird die Behandlung mit NULIBRY beginnen und überwachen.

NULIBRY kann zu Hause angewendet werden. Bevor Sie dies zum ersten Mal tun, wird Ihr Arzt oder medizinisches Fachpersonal Sie in die Zubereitung des Arzneimittels und die Verabreichung einer Dosis von NULIBRY an Sie selbst oder Ihr Kind einweisen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals an. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind nicht sicher sind, wie NULIBRY anzuwenden ist.

Wie viel ist anzuwenden?

Die Dosis hängt vom Alter und Körpergewicht Ihres Kindes ab. Sie müssen die Dosis einmal täglich verabreichen. Ihr Arzt errechnet die Dosis, die Sie verabreichen müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von NULIBRY angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie meinen, dass Sie oder Ihr Kind mehr NULIBRY erhalten haben als verordnet, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Sie eine Dosis von NULIBRY vergessen haben.

Wenn eine Dosis von NULIBRY versäumt wurde, verabreichen Sie diese so schnell wie möglich. Warten Sie mindestens 6 Stunden, bevor Sie die nächste Dosis verabreichen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der Nebenwirkungen auftritt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Die folgenden Nebenwirkungen sind sehr häufig und sind auf die Injektionsvorrichtung (den Katheter) zurückzuführen, nicht auf das Arzneimittel. Diese können mehr als 1 von 10 Personen betreffen:

- katheterbedingte Probleme, wie Schmerzen, Ausfluss, Rötung oder Entzündung

Komplikationen im Zusammenhang mit dem Katheter

Sie oder Ihr Kind werden eine Injektionsvorrichtung (Katheter) haben. Dieses wird verwendet, um Arzneimittel in Ihr Blut oder das Blut Ihres Kindes zu injizieren. Bei Ihnen oder Ihrem Kind können sich Komplikationen im Zusammenhang mit dem Katheter entwickeln. Bitte befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals in Bezug auf die Pflege dieser Vorrichtung vor und nach der Verabreichung einer Dosis NULIBRY.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NULIBRY aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Gefrierschrank bei -25 °C bis -10 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerung des rekonstituierten (zubereiteten) NULIBRY

Rekonstituiertes NULIBRY kann bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) oder im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) für bis zu 4 Stunden, einschließlich der benötigten Zeit zur Verabreichung von NULIBRY, gelagert werden.

Wenn rekonstituiertes NULIBRY im Kühlschrank gelagert wird, lassen Sie es vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen (indem Sie jede Durchstechflasche 3 bis 5 Minuten lang vorsichtig zwischen den Händen rollen (nicht schütteln) oder indem Sie sie etwa 30 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen).

- Nicht erwärmen.
- NULIBRY nach der Rekonstitution nicht einfrieren.
- Nicht schütteln.

Die rekonstituierte Lösung muss eine klare und farblose bis hellgelbe Lösung sein. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Partikel in oder eine Verfärbung der Lösung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel oder Abfallmaterial, einschließlich Materialien für die Rekonstitution und Verabreichung, nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NULIBRY enthält?

- Der Wirkstoff ist Fosdenopterin 9,5 mg. Jede Durchstechflasche enthält Fosdenopterinhydrobromid 2 H₂O, entsprechend 9,5 mg Fosdenopterin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Ascorbinsäure (E300), Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Saccharose, Salzsäure (E507), Natriumhydroxid (E524) (siehe Abschnitt 2 „NULIBRY enthält Natrium“).

Wie NULIBRY aussieht und Inhalt der Packung

NULIBRY ist ein weißes bis hellgelbes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Die Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für die Zubereitung und Verabreichung von NULIBRY bestimmt:

Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung von NULIBRY.

Lesen Sie diese Hinweise durch, bevor Sie eine Dosis von NULIBRY zum ersten Mal rekonstituieren zubereiten) und verabreichen. Lesen Sie sie auch jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung NULIBRY erhalten. Diese Informationen sind kein Ersatz für ein Gespräch mit Ihrem Arzt über die Erkrankung oder die Behandlung Ihres Kindes. Sprechen Sie immer mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt muss Ihnen, bevor Sie das zum ersten Mal machen, zeigen, wie die verordnete Dosis von NULIBRY für Ihr Kind zubereitet und verabreicht wird.

NULIBRY wird über einen Katheter, der von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal eingesetzt wird, in die Vene (intravenös) Ihres Kindes verabreicht. Befolgen Sie stets die spezifischen Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals.

Wichtige Informationen, die Sie vor der Zubereitung und Verabreichung von NULIBRY wissen müssen:

- Die NULIBRY-Dosis Ihres Kindes basiert auf dessen Alter und Körpergewicht. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden die Menge von NULIBRY errechnen, die für jede Dosis für Ihr Kind benötigt wird. Die NULIBRY-Menge, die für jede Dosis Ihres Kindes benötigt wird, und die Anzahl der Durchstechflaschen, die für die Zubereitung der einzelnen Dosen benötigt werden, können sich bei jedem Besuch bei Ihrem Arzt ändern. Die Dosis wird in der Anzahl Milliliter (ml) Lösung gemessen, die Sie verabreichen müssen.
- Wenn Sie oder die Betreuungsperson Ihres Kindes NULIBRY zuhause verabreichen, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal vorschlagen, dass Sie ein Infusionstagebuch führen, das mindestens Folgendes enthält:
 - Datum jeder Dosis von NULIBRY
 - Anzahl der Durchstechflaschen für die Zubereitung der einzelnen Dosen
 - Chargenbezeichnung jeder verwendeten NULIBRY-Durchstechflasche
 - Gesamtmenge (in ml) von NULIBRY, die verabreicht wurde
 - Startzeit und Endpunkt der Verabreichung der Dosis
 - Platz für die Aufzeichnung von Nebenwirkungen, Medikationsfehlern und Komplikationen bei der Verabreichung

Stellen Sie sicher, dass diese Informationen bei einer Dosisänderung auf dem neuesten Stand sind. Bringen Sie das Infusionstagebuch zu jedem Besuchstermin bei Ihrem Arzt mit. Achten Sie darauf, dass Ihr Arzt oder Apotheker die folgenden Informationen im Infusionstagebuch ausfüllen:

- die NULIBRY-Dosis für Ihr Kind in Milliliter (ml)
- Anzahl der nötigen Durchstechflaschen für die Zubereitung der einzelnen Dosis
- NULIBRY wird als Pulver in einer Durchstechflasche bereitgestellt. Jede Durchstechflasche von NULIBRY muss mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um das Pulver aufzulösen und vor der Anwendung eine Lösung herzustellen.
Bereiten Sie die Lösung ausschließlich mit sterilem Wasser für Injektionszwecke zu.

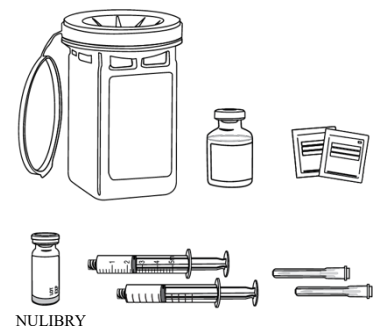
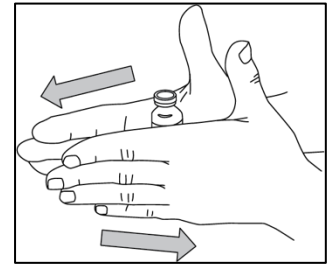
NULIBRY muss innerhalb von 4 Stunden nach Zubereitung der Lösung verabreicht werden. Sie können die zubereitete Lösung von NULIBRY bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank für bis zu 4 Stunden, einschließlich der für die Verabreichung der Dosis erforderliche Zeit, lagern. Wenn Sie die vorbereitete Dosis von NULIBRY nicht innerhalb von 4 Stunden verabreichen, muss die gesamte zubereitete Lösung weggeworfen werden. Siehe Abschnitt 5 der Packungsbeilage „Wie ist NULIBRY aufzubewahren?“.

Vorbereitung für die Verabreichung von NULIBRY

Schritt 1: Legen Sie das Material bereit

- Verwenden Sie eine saubere, ebene Arbeitsfläche.

- Entnehmen Sie die für die Zubereitung der verordneten Dosis Ihres Kindes nötige Anzahl von NULIBRY-Durchstechflaschen aus dem Gefrierschrank. Sie benötigen möglicherweise mehr als 1 Durchstechflasche, um die Gesamtmenge für 1 Dosis zuzubereiten. Lassen Sie die NULIBRY-Durchstechflaschen Raumtemperatur annehmen. Dies kann erfolgen, indem Sie jede Durchstechflasche vorsichtig zwischen Ihren Händen 3 bis 5 Minuten lange wie dargestellt rollen oder indem Sie die Durchstechflaschen bei Raumtemperatur für etwa 30 Minuten lassen.
- Legen Sie die nötigen Materialien für die Zubereitung und Verabreichung einer Dosis NULIBRY bereit:
 - Für 1 Dosis wird 1 Durchstechflasche steriles Wasser für Injektionszwecke je Durchstechflasche von NULIBRY benötigt.
 - Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der NULIBRY-Durchstechflasche. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
 - Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Kappe auf der Durchstechflasche beschädigt ist oder fehlt.
 - 1 sterile 5-ml-Spritze für jede Durchstechflasche NULIBRY, das für 1 Dosis benötigt wird; verwendet zur Zubereitung von NULIBRY mit sterilem Wasser für Injektionszwecke
 - Eine zweite sterile Spritze, die groß genug ist, um die Gesamtmenge von NULIBRY, die für eine Dosis erforderlich ist, aufzunehmen. Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker werden Ihnen sagen, welche Größe und Art von Spritze zu verwenden ist.
 - sterile Nadeln (18-Gauge wird empfohlen)
 - Alkoholtupfer
 - Einmalhandschuhe, wenn Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie angewiesen hat, diese bei der Zubereitung und Verabreichung von NULIBRY zu tragen
 - 1 intravenöses Verabreichungsset mit speziellen Schläuchen [Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)-frei und mit einem 0,2-Mikron-Filter]
 - 1 Infusionspumpe, zur Verabreichung der Dosis von NULIBRY, wie von Ihrem Arzt angewiesen
 - andere Materialien, falls von Ihrem Arzt empfohlen, für die ordnungsgemäße Pflege des intravenösen Katheters Ihres Kindes vor und nach Verabreichung einer Dosis von NULIBRY
 - alle anderen Materialien, die von Ihrem Apotheker bereitgestellt werden, zur Entsorgung von Arzneimitteln, das Sie nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

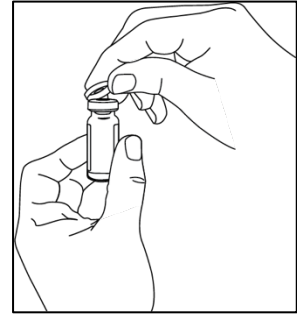


Schritt 2: Waschen Sie Ihre Hände

- Waschen Sie sich gründlich mit Wasser und Seife die Hände. Verwenden Sie ein sauberes Handtuch, um Ihre Hände abzutrocknen, oder lassen Sie sie an der Luft trocknen.
- Wenn Sie angewiesen wurden, Einmalhandschuhe bei der Zubereitung und Verabreichung von NULIBRY zu tragen, ziehen Sie sie nun an.

Schritt 3: Bereiten Sie die Durchstechflaschen vor

- Entfernen Sie die Kappe von jeder benötigten Durchstechflasche mit sterilem Wasser für Injektionszwecke.

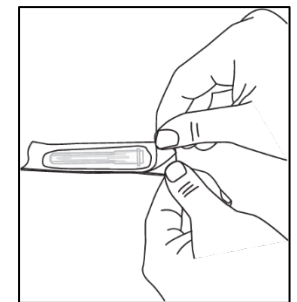


- Reinigen Sie den Gummistopfen jeder Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie ihn an der Luft trocknen. Blasen Sie nicht auf den Stopfen, damit dieser schneller trocknet.

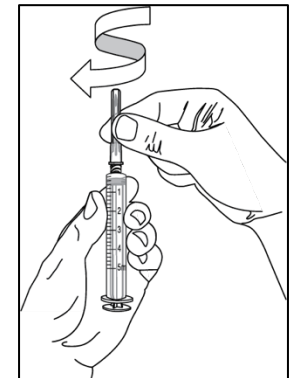
Hinweis: Wenn Sie den Stopfen der Durchstechflasche berühren, müssen Sie ihn erneut mit einem Alkoholtupfer reinigen.

**Schritt 4: Bereiten Sie die Spritze für das Aufziehen von sterilem Wasser für Injektionszwecke vor**

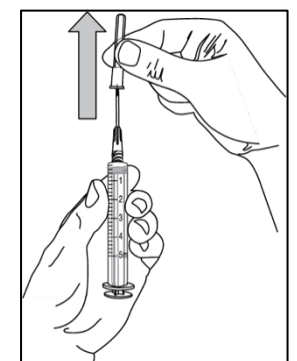
- Öffnen Sie die Verpackung, die eine Nadel enthält. Entfernen Sie noch **nicht** die Nadelschutzkappe.



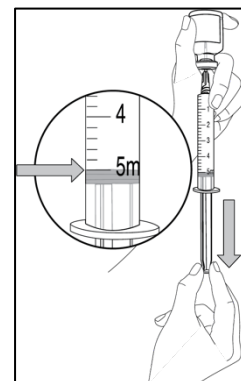
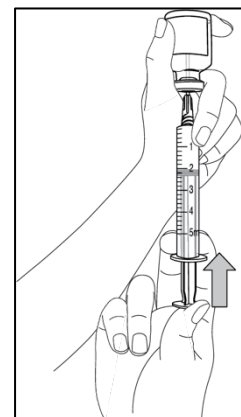
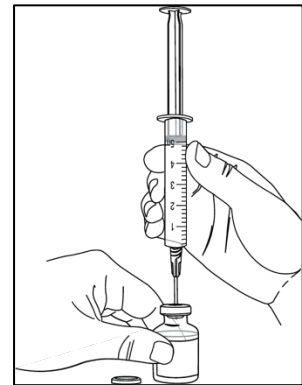
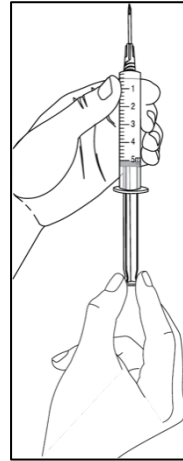
- Öffnen Sie die Verpackung, die eine 5-ml-Spritze enthält. Schrauben Sie die Nadel durch Drehen in die Richtung des Pfeils auf die Spitze der Spritze. Ihre Nadel und Spritze können anders aussehen als die hier abgebildeten.

**Schritt 5: Füllen Sie die Spritze mit sterilem Wasser für Injektionszwecke**

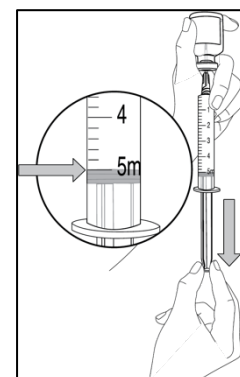
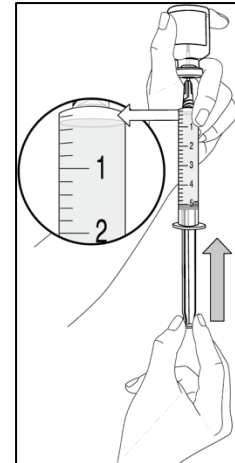
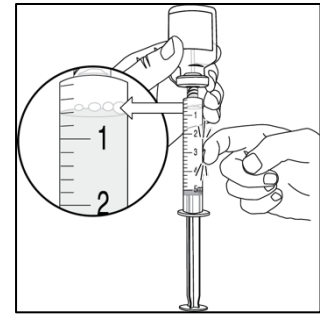
- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, indem Sie sie gerade abziehen. Berühren Sie die Nadel **nicht** und lassen Sie die Nadel nicht mit irgendeiner Fläche in Berührung kommen.



- Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand. Ziehen Sie mit der anderen Hand den Kolben der Spritze bis zur 5-ml-Markierung zurück.
- Halten Sie die Durchstechflasche mit sterilem Wasser für Injektionszwecke fest auf Ihrer Arbeitsfläche und stechen Sie die Nadel in die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche.
- Drehen Sie die Durchstechflasche langsam um. Überprüfen Sie, dass die Nadelspitze nicht im Wasser ist. Drücken Sie dann auf den Kolben, um die gesamte Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche zu drücken.
- Bewegen Sie als Nächstes die Nadel so, dass die Spitze sich im Wasser befindet. Ziehen Sie langsam den Kolben der Spritze hinunter, um die Spritze mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke zu füllen.



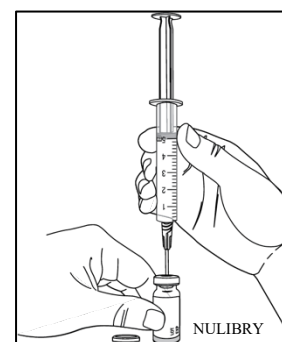
- Klopfen Sie mit den Fingern gegen die Spritze, bis alle Luftbläschen zur Spitze der Spritze aufsteigen. Drücken Sie dann langsam den Kolben nach oben, um die gesamte Luft herauszudrücken.



- Nach der Entfernung der Luftbläschen überprüfen Sie, ob in der Spritze 5 ml Lösung sind, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen. Ziehen Sie weiter Flüssigkeit auf, bis 5 ml erreicht sind. Verwenden Sie nicht weniger.

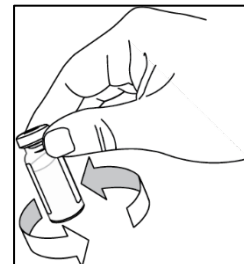
Schritt 6: Rekonstituieren Sie NULIBRY

- Entfernen Sie die Kappe von der Durchstechflasche mit NULIBRY.
- Wischen Sie den Gummistopfen auf der Durchstechflasche mit NULIBRY mit einem neuen Alkoholtupfer ab.
- Halten Sie die Durchstechflasche mit NULIBRY fest auf Ihrer Arbeitsfläche. Nehmen Sie die Spritze mit dem sterilen Wasser für Injektionszwecke und stechen Sie die Nadel langsam in die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche.
- Drücken Sie langsam den Kolben ganz hinunter, um das sterile Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche



zu drücken. Ziehen Sie die Nadel dann vorsichtig aus der Durchstechflasche. Werfen Sie die gebrauchte Nadel und Spritze gemäß den Anweisungen Ihres Apothekers umgehend weg, damit sich niemand verletzen kann. Versuchen Sie **nicht**, die Schutzkappe wieder auf die Nadel zu setzen. Siehe Abschnitt 5 „**Wie ist NULIBRY aufzubewahren?**“

- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig und kontinuierlich, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Die Durchstechflasche **nicht** schütteln.



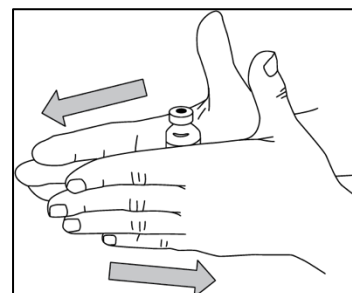
- **Wiederholen Sie die Schritte 4 bis 6, wenn mehr als 1 Durchstechflasche mit NULIBRY für die Zubereitung der verordneten NULIBRY-Dosis Ihres Kindes erforderlich ist.**
- **Verwenden Sie für jede Durchstechflasche mit NULIBRY eine neue 5-ml-Spritze und eine neue Nadel.**

Hinweis: Nach der Zubereitung sollte die NULIBRY-Lösung klar und farblos bis hellgelb sein.

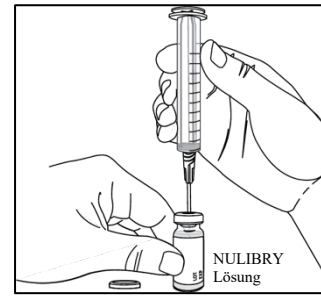
- Verwenden Sie die Lösung **nicht**, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder wenn sie Partikel enthält. Wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn sie Partikel enthält:
 - Werfen Sie die Durchstechflasche **nicht** weg, da der Apotheker Sie bitten könnte, dass Sie sie zurückbringen.
 - Informieren Sie Ihren Apotheker und bitten Sie um Ersatz für die Durchstechflasche.

Schritt 7: Bereiten Sie eine Spritze mit der verordneten Dosis von NULIBRY vor

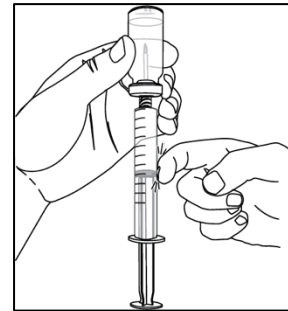
- Wenn Sie die zubereitete NULIBRY-Lösung im Kühlschrank aufbewahrt haben, nehmen Sie die Durchstechflaschen der zubereiteten NULIBRY-Lösung aus dem Kühlschrank und lassen Sie sie Raumtemperatur annehmen. Dies kann erfolgen, indem Sie jede Durchstechflasche vorsichtig zwischen Ihren Händen 3 bis 5 Minuten lang wie dargestellt rollen (nicht schütteln) oder indem Sie die Durchstechflaschen bei Raumtemperatur für etwa 30 Minuten stehen lassen.
- Öffnen Sie die Verpackung mit einer neuen sterilen Nadel. Entfernen Sie noch **nicht** die Nadelschutzkappe.
- Öffnen Sie die Verpackung mit einer sterilen Einwegspritze, die groß genug für das Gesamtvolumen einer Dosis von NULIBRY ist. Schrauben Sie die Nadel auf die Spitze der Spritze. Entfernen Sie noch **nicht** die Nadelschutzkappe.
- Wischen Sie den Stopfen jeder zubereiteten NULIBRY-Durchstechflasche mit einem neuen Alkoholtupfer ab.
- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, indem Sie sie gerade abziehen. **Berühren Sie die Nadel nicht** und lassen Sie die Nadel nicht mit irgendeiner Fläche in Berührung kommen.



- Halten Sie die Spritze mit einer Hand. Führen Sie die Nadel in die Mitte des Stopfens der NULIBRY-Durchstechflasche ein und drehen Sie dann langsam die Durchstechflasche um.

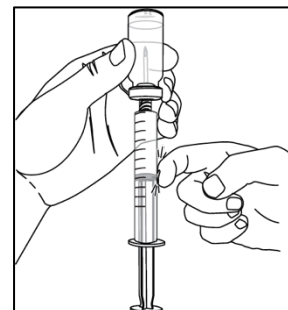
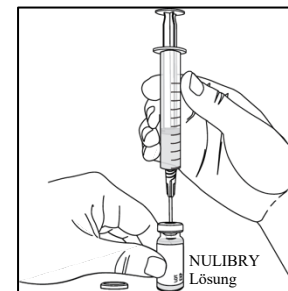


- Bewegen Sie als Nächstes die Nadel so, dass die Spitze sich in der NULIBRY-Lösung befindet. Ziehen Sie langsam den Spritzenkolben zurück, um die Spritze mit der Menge NULIBRY-Lösung in Milliliter zu füllen, die der für Ihr Kind verordneten Dosis entspricht.
- Entfernen Sie Luftbläschen aus der Spritze. Klopfen Sie auf den Spritzenkörper, damit sämtliche Luftbläschen an die Oberseite der Durchstechflasche steigen. Schieben Sie den Kolben zurück, um sämtliche Luftbläschen zurück in die Durchstechflasche zu drücken. Überprüfen Sie, dass die korrekte Menge NULIBRY-Lösung in die Spritze aufgezogen wurde. Falls erforderlich, ziehen Sie den Kolben leicht nach unten, bis die verordnete Menge NULIBRY-Lösung in der Spritze ist.

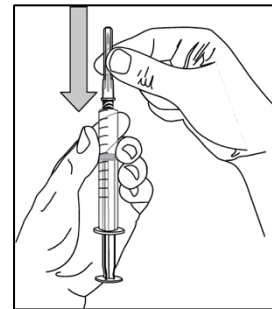
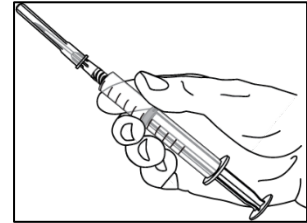
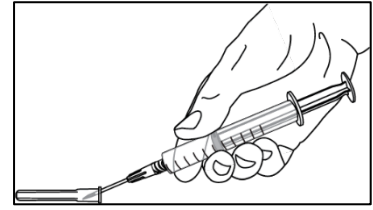


Befolgen Sie die nachstehenden Schritte, wenn mehr als 1 Durchstechflasche mit NULIBRY für die Gesamtmenge Lösung für 1 tägliche Dosis erforderlich ist.

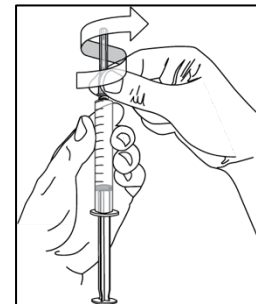
- Ziehen Sie die Nadel und Spritze aus der ersten Durchstechflasche mit NULIBRY. Halten Sie die Spritze mit einer Hand. Führen Sie die Nadel in die Mitte des Stopfens der nächsten NULIBRY-Durchstechflasche ein und kehren Sie dann langsam die Durchstechflasche um.
- Bewegen Sie als Nächstes die Nadel so, dass die Spitze sich in der NULIBRY-Lösung befindet. Ziehen Sie langsam den Spritzenkolben zurück, um die Spritze mit der -Menge NULIBRY-Lösung in Milliliter zu füllen, die der für Ihr Kind verordneten Dosis entspricht.
- Entfernen Sie Luftbläschen aus der Spritze. Klopfen Sie auf den Spritzenkörper, damit sämtliche Luftbläschen an die Oberseite der Durchstechflasche steigen. Schieben Sie den Kolben zurück, um sämtliche Luftbläschen zurück in die Durchstechflasche zu drücken. Überprüfen Sie dann, dass die verordnete Menge NULIBRY-Lösung in die Spritze aufgezogen wurde. Falls erforderlich, ziehen Sie den Kolben leicht nach unten, bis die gesamte verordnete Menge NULIBRY-Lösung in der Spritze ist.
- Wiederholen Sie diesen Schritt, wenn weitere Durchstechflaschen mit NULIBRY für die Dosis Ihres Kindes erforderlich sind.
- Wenn die Nadel aus der letzten Durchstechflasche mit NULIBRY entfernt ist, ist die gesamte zubereitete Dosis von NULIBRY in 1 Spritze.



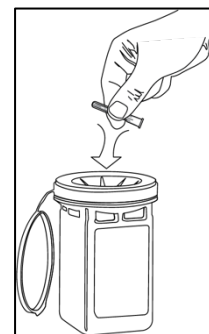
- Setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf die Nadel, bevor Sie die Nadel aus der Spritze nehmen. Legen Sie dafür die Kappe auf eine ebene Oberfläche und schieben Sie die Nadel in die Kappe, wie dargestellt. Halten Sie mit einer Hand die Spritze und verwenden Sie die Nadel, um die Kappe „darüberzuziehen“. Sobald die Kappe auf der Nadel ist, verwenden Sie die andere Hand, um die Kappe auf dem Nadelansatz zu befestigen.



- Entfernen Sie die Nadel mit der Kappe von der Spitze der Spritze in Richtung des Pfeils. Berühren Sie die Spitze der Spritze **nicht**, nachdem Sie die Nadel entfernt haben.



- Entsorgen Sie die Nadel richtig. Siehe Abschnitt 5 „**Wie ist NULIBRY aufzubewahren?**“



- Entsorgen Sie die NULIBRY-Durchstechflasche(n) nach Gebrauch gemäß den Anweisungen Ihres Apothekers, auch wenn sich noch Arzneimittel darin befindet. Entsorgen Sie sie nicht im Hausmüll.
- Die NULIBRY-Dosis ist nun bereit für die Verabreichung an Ihr Kind.

Schritt 8: Verabreichen einer NULIBRY-Dosis

- NULIBRY wird über einen Katheter, der von Ihrem Arzt eingesetzt wurde, in die Vene (intravenös) Ihres Kindes verabreicht.
- Wenn NULIBRY über eine Infusionspumpe verabreicht wird, infundieren Sie NULIBRY mit einer Infusionsrate von 1,5 ml pro Minute.

- Wenn die Menge (das Volumen) in ml der verordneten NULIBRY-Dosis Ihres Kindes weniger als 2 ml beträgt, kann Ihr Arzt Sie anweisen, NULIBRY langsam mit einer Spritze zu injizieren. Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, wie Sie Ihrem Kind die NULIBRY-Dosis durch eine langsame Injektion verabreichen.
- **Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes bezüglich der ordnungsgemäßen Pflege des intravenösen Zugangs (Katheter) Ihres Kindes vor und nach der Verabreichung einer Dosis von NULIBRY.**

Schritt 9: Protokollieren Sie die Injektion

Erfassen Sie jeweils nach Verabreichung der NULIBRY-Dosis Informationen über die Dosis in einem Infusionstagebuch. Siehe den Abschnitt dieser Anleitung namens „**Wichtige Informationen, die Sie vor der Zubereitung und Verabreichung von NULIBRY wissen müssen**“.

Schritt 10: Entsorgung

Entsorgen Sie nach der Injektion die gesamte nicht verwendete NULIBRY-Lösung, die Spritze mit dem Injektions-Set, die Durchstechflasche und andere Abfallmaterialien gemäß den Anweisungen Ihres Apothekers.
Entsorgen Sie sie nicht im Hausmüll. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.