

▼ 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 H₂O, 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 ≥ 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.

Siehe Tabelle 1

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 gebär-

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

Titrationsplan	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

fähigen 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 (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), Selten (≥ 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.

Siehe Tabelle 2

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 vasku-

läre 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> 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 Sulfioxidase (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.

Siehe Tabelle 3

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 gefähig, 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

Tabelle 2 Berichtete Nebenwirkungen nach Systemorganklasse /bevorzugtem Begriff und Häufigkeit

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

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.

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.

Siehe Tabelle 4

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 nicht-enzymatische 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 (IC₅₀) 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,

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.

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 (E 300)
- Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
- Saccharose
- Salzsäure (E 507) (zur Einstellung des pH-Werts)
- Natriumhydroxid (E 524) (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

Juli 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten

der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

