

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

HEPCLUDEX 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Bulevirtidacetat entsprechend 2 mg Bulevirtid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (~~Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung~~).

Das Pulver ist weiß bis grauweiß.

Nach der Rekonstitution liegt eine Lösung mit einem pH-Wert von ca. 9,0 und einer Osmolalität von ca. 300 mOsm/kg vor.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur durch einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit HDV-Infektionen erfahren ist.

Dosierung

Bulevirtid sollte einmal täglich (alle 24 Stunden \pm 4 Stunden) in einer Dosierung von 2 mg durch subkutane Injektion als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden.

Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung mit den Nukleosid-/Nukleotidanaloga zur Behandlung der HBV-Infektion siehe Abschnitt 4.4.

Behandlungsdauer

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie dies mit einem klinischer Nutzen verbunden ist.

Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden.

Versäumte Dosen

Wenn eine Injektion ausgelassen wurde und seit dem geplanten Zeitpunkt weniger als 4 Stunden vergangen sind, muss die Injektion so bald wie möglich durchgeführt werden. Der Zeitpunkt der nächsten Injektion wird nicht ab

dem Zeitpunkt der „Rettungs“-Injektion berechnet, sondern gemäß dem zuvor festgelegten Injektionsplan. Daher muss am folgenden Tag zur festgelegten Zeit mit dem üblichen Anwendungsschema fortgefahren werden. Wenn eine Injektion versäumt wurde und seit dem geplanten Zeitpunkt mehr als 4 Stunden vergangen sind, sollte die versäumte Dosis nicht verabreicht werden.

Die nächste Injektion findet dann gemäß dem üblichen Zeitplan (Injektion der verordneten Dosierung ohne Verdopplung) zum geplanten Zeitpunkt am Folgetag statt.

Wenn die Injektion versehentlich mehr als 4 Stunden nach dem geplanten Zeitpunkt erfolgt ist, muss die nächste Verabreichung auf die übliche Weise (d. h. gemäß dem ursprünglichen Zeitplan) erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten zu Patienten im Alter von > 65 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien mit Bulevirtid durchgeführt.

Die Nierenfunktion ist sorgfältig zu überwachen. Während der Behandlung kann eine Erhöhung der Gallensalze auftreten. Da Gallensalze über die Nieren ausgeschieden werden, kann die Erhöhung der Gallensalze bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung stärker ausfallen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sind nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Bulevirtid kann an Stellen wie dem Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden.

Die Patienten, die sich das Arzneimittel selbst verabreichen, sind angemessen zu unterweisen, um das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle zu minimieren.

Die im Karton enthaltenen „Anweisungen für den Anwender“ müssen vom Patienten sorgfältig beachtet werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, 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

HDV- und HBV-Genotyp

Der HDV-Genotyp 1 war in der Population der klinischen Studien vorherrschend. Es ist nicht bekannt, ob der HDV- oder HBV-Genotyp die klinische Wirksamkeit von Bulevirtid beeinflusst.

Dekompensierte Lebererkrankung

Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sind nicht erwiesen. Die Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wird nicht empfohlen.

Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV)

Die zugrundeliegende HBV-Infektion sollte gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden. In der klinischen Studie MYR202 wurden nur Patienten mit Anzeichen einer aktiven Hepatitis trotz Behandlung mit Nukleosid-/Nukleotidanaloga eingeschlossen; Tenofoviridisoproxilfumarat wurde zusammen mit Bulevirtid angewendet. Eine engmaschige Überwachung der HBV-DNA-Konzentrationen wird empfohlen.

Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungsende

Das Absetzen der Behandlung mit Bulevirtid kann zu einer Reaktivierung der HDV- und HBV-Infektion und zu einer Exazerbation der Hepatitis führen. Bei Abbruch der Behandlung sind die Leberfunktion (einschließlich der Transaminasenspiegel) sowie die HBV-DNA- und HDV-RNA-Viruslast sorgfältig zu überwachen.

Erhöhung der Gallensalze

Eine asymptomatische und dosisabhängige Erhöhung der Gallensalze im Serum wurde im Zusammenhang mit Bulevirtid sehr häufig beobachtet. Diese Erhöhung ist nach Absetzen der Behandlung reversibel. Dies ist bei der Mehrheit der Patienten unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus von Bulevirtid zu erwarten; bei diesem wird durch Inaktivierung des NTCP (Natriumtaurocholat-kotransportierendes Polypeptid)-Rezeptors der Transport von Gallensäure aus dem Pfortaderblut in die Hepatozyten blockiert. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Erhöhung der Gallensalze stärker ausfallen.

Es liegen keine Daten zu den Langezeitauswirkungen (über > 48 Wochen gemessenen) der durch Bulevirtid induzierten Erhöhung der Gallensalze vor (siehe Abschnitt 4.8).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bulevirtid ist zur subkutanen Injektion vorgesehen, die mit Risiken für Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Rötung, Reizung, Juckreiz, Infektion, Hämatom und lokalen Schmerzen einhergeht. Diese lokalen Reaktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn die Injektion versehentlich fehlplatziert oder die Lösung versehentlich in das Weichgewebe fehlgeleitet wird.

Koinfektion mit dem humanen Immunschwächevirus und dem Hepatitis-C-Virus:

Es liegen keine Daten zu Patienten mit HIV- oder HCV-Koinfektion vor.

Sonstige Bestandteile:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro wurde gezeigt, dass bestimmte Arzneimittel das Ziel von Bulevirtid, das Natriumtaurocholat-kotransportierende Polypeptid (NTCP), inhibieren können. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel (z. B. Sulfasalazin, Irbesartan, Ezetimib, Ritonavir und Ciclosporin A) wird nicht empfohlen.

Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung angezeigt, wenn NTCP-Substrate (z. B. Estron-3-sulfat, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Schilddrüsenhormone) gleichzeitige mit Bulevirtid angewendet werden. Nach Möglichkeit ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substrate zu vermeiden.

In vitro wurde eine Inhibition von OATP1B1/3-Transportern durch Bulevirtid beobachtet, jedoch nur bei einer Konzentration von $\geq 0,5 \mu\text{M}$, die *in vivo* nur nach Anwendung hoher Bulevirtid-Dosen (10 mg subkutan) erreicht wird. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung angezeigt, wenn OATP1B1/3-Substrate (z. B. Atorvastatin, Bosentan, Docetaxel, Fexofenadin, Glecaprevir, Glyburid (Glibenclamid), Grazoprevir, Nateglinid, Paclitaxel, Paritaprevir, Pitavastatin, Pravastatin, Repaglinid, Rosuvastatin, Simeprevir, Simvastatin, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan, Voxilaprevir) gleichzeitig angewendet werden. Nach Möglichkeit ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substrate zu vermeiden.

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovir und Bulevirtid keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tenofovir gezeigt.

In vitro wurde bei klinisch relevanten Konzentrationen keine CYP-Inhibition durch Bulevirtid beobachtet. In einer klinischen Studie wurde in Kombination mit hoch dosiertem Bulevirtid (10 mg) und Tenofovir (245 mg) ein Anstieg des geometrischen mittels der partiellen $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ -Werte von gleichzeitig angewendetem Midazolam (CYP3A4-Substrat) um ca. 40 % beobachtet, während bei Tenofovir allein keine signifikanten Auswirkungen auf die $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ von Midazolam nachgewiesen wurden. Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung für gleichzeitig angewendete Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite angezeigt, die empfindliche CYP3A4-Substrate sind (z. B. Ciclosporin, Carbamazepin, Simvastatin, Sirolimus und Tacrolimus).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Bulevirtid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen.

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Bulevirtid während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bulevirtid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Daher sollte die Entscheidung, ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit Bulevirtid abgesetzt/nicht angewendet werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind im Vergleich zum Nutzen der Therapie für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Bulevirtid auf die Fertilität liegen nicht vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Bulevirtid auf das Paarungsverhalten und die Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren festgestellt.

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

Das Arzneimittel hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind zu informieren, dass während der Behandlung mit Bulevirtid über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren asymptomatische, dosisabhängige und reversible (nach Absetzen der Behandlung) Erhöhung der Gallensalze (sehr häufig) und Reaktionen an der Injektionsstelle (häufig) (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war eine Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen von Bulevirtid, die möglicherweise mit einem Virus-Rebound nach Absetzen der Behandlung im Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$).

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Eosinophilie Leukopenie Lymphopenie Neutropenie Retikulozytopenie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl Kopfschmerzen Somnolenz
Herzerkrankungen		Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Aufgetriebener Bauch Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem Hyperhidrosis Pruritus Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung Grippeähnliche Erkrankung Erythem an der Injektionsstelle Hämatom an der Injektionsstelle Jucken an der Injektionsstelle Dermatitis an der Injektionsstelle Lokale Reaktion
Untersuchungen	Gesamt-Gallensalz erhöht	AKT erhöht Amylase erhöht AST erhöht Bilirubin im Blut erhöht Kreatinin im Blut erhöht GT erhöht Hämoglobin erhöht INR erhöht Lipase erhöht Neutrophilenzahl erniedrigt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

ALT-Erhöhungen

Der Großteil der ALT-Erhöhungen wurde nach Behandlungsende berichtet und hängt möglicherweise mit einer Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen der antiviralen Behandlung zusammen.

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

Es liegen keine Daten zu einer Bulevirtid-Überdosierung beim Menschen vor. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden und bei Bedarf die unterstützende Standardbehandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel. ATC-Code: J05AX28

Wirkmechanismus

Bulevirtid blockiert das Eindringen von HBV und HDV in Hepatozyten, indem es an NTCP, einen Gallensalz-Transporter der Leber, der als essentieller HBV-/HDV-Eingangszereptor fungiert, bindet und diesen inaktiviert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid wurden in zwei Phase-II-Studien untersucht. Es wurden Patienten mit chronischer HDV-Infektion und aktiver Hepatitis aufgenommen. Die Population in beiden Studien bestand hauptsächlich aus Kaukasiern, und es lag überwiegend HDV-Genotyp 1 vor.

MYR 202-Studie

In einer multizentrischen, offenen, randomisierten klinischen Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von drei Bulevirtid-Dosen (2 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag) über einen Zeitraum von 24 Wochen bei Patienten mit chronischer Hepatitis-D mit Leberzirrhose, Patienten, deren vorherige Interferon-Therapie erfolglos war oder Patienten, für die eine solche Therapie kontraindiziert war (einschließlich Interferon-Unverträglichkeit in der Anamnese), untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten 24 Wochen lang entweder subkutane Injektionen von Bulevirtid 2 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag zusätzlich zu Tenofovir (Tabletten) oder eine Tenofovir-Monotherapie. 50 % der Studienteilnehmer hatten bei Studienbeginn eine Leberzirrhose. Die Teilnehmer hatten eine kompensierte Lebererkrankung, das mittlere Alter betrug 40,2 (9,5) Jahre, 66,9 % waren männlich, 85,6 % waren Kaukasier, 13,6 % Asiaten und 0,8 % Schwarze. Die Patienten hatten eine aktive Hepatitis mit mittleren ALT-Konzentrationen von 115 (79,5) U/l. Patienten mit HIV-Infektionen und aktiven HCV-Infektionen waren ausgeschlossen. Die Merkmale zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der primäre Endpunkt der Studie war eine nicht nachweisbare HDV-RNA-Konzentration oder eine Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ von Studienbeginn bis Woche 24.

In der nachstehenden Tabelle sind die Wirksamkeitsergebnisse in der mITT-Population in Woche 24 zusammengefasst:

HDV-RNA-Ansprechen	Arm A: (n=28) 2 mg Bulevirtid + TDF	Arm B: (n=32) 5 mg Bulevirtid + TDF	Arm C: (n=30) 10 mg Bulevirtid + TDF	Arm D: (n=28) TDF
Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA oder einer Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ von Studienbeginn bis Woche 24	53,6 %*	50,0 %*	76,7 %*	3,6 %
Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA oder einer Verringerung um $> 2\log_{10}$ und normalen ALT-Werten in Woche 24.	21,4 %*	28,1 %*	36,7 %*	0,0 %
Patienten mit ALT-Normalisierung	42,9 %*	50,0 %*	40,0 %*	7,1 %

*p-Wert $\leq 0,05$ TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat

ALT-Werte ≤ 31 U/l bei Frauen und ≤ 41 U/l bei Männern galten als normal.

In dieser Studie entwickelten 25 Teilnehmer Anti-Drug-Antikörper (ADA). Es wurden keine Auswirkungen dieser ADA auf die Pharmakokinetik oder die Wirksamkeit von Bulevirtid beobachtet.

MYR 203-Studie

In Studie 203 wurden insgesamt 15 Patienten 48 Wochen lang mit Bulevirtid 2 mg täglich behandelt. In diesem begrenzten Datensatz unterschieden sich die Wirksamkeit und Sicherheitsprofile nicht erheblich von denen der Patienten, die 24 Wochen lang behandelt wurden. Bei zwei Teilnehmern trat ein virologischer Durchbruch auf, wahrscheinlich im Zusammenhang mit mangelnder Medikationstreue.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Hepcludex eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von chronischen Hepatitis-D-Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bulevirtid wurden nach intravenöser und subkutaner Anwendung charakterisiert. Mit höheren Dosen nahm die Exposition gegenüber Bulevirtid überproportional zu, während die Clearance und das Verteilungsvolumen abnahmen.

Verteilung

Das geschätzte Verteilungsvolumen ist kleiner als der gesamte Wassergehalt des Körpers. Die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung ist hoch, wobei > 99 % von Bulevirtid an Plasmaproteine gebunden sind.

Biotransformation

Für Bulevirtid wurden keine Studien zur Biotransformation durchgeführt. Bulevirtid ist ein lineares Peptid, das aus L-Aminosäuren besteht; es wird erwartet, dass es in kleinere Peptide und einzelne Aminosäuren abgebaut wird. Es sind keine aktiven Metaboliten zu erwarten.

Basierend auf den Ergebnissen von *In-vitro*-Interaktionsstudien bewirkte Bulevirtid keine Inhibition von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4.

Es wurde keine *In-vitro*-Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 durch Bulevirtid beobachtet.

Auf Grundlage der *In-vitro*-Studien sind für die häufigsten Effluxtransporter (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 und MATE2K) und Aufnahmetransporter (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 und OCT2) keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten. Es wurde eine spezifische *In-vitro*-Interaktion mit den organischen Anionentransportern OATP1B1 und OATP1B3 festgestellt, mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) von 0,5 μ M bzw. 8,7 μ M.

Elimination

Bei gesunden Probanden wurde keine Ausscheidung von Bulevirtid in den Urin nachgewiesen. Es wird angenommen, dass die Elimination hauptsächlich über die Bindung an das Ziel (NTCP) erfolgt. Sowohl die Verteilung als auch die Elimination nach mehrfacher Dosierung waren im Vergleich zu den geschätzten Werten nach der ersten Dosierung reduziert. Die Akkumulationsverhältnisse für die 2-mg-Dosierung betragen basierend auf C_{max} und AUC ca. das 2-Fache. Es wird davon ausgegangen, dass der Steady-State innerhalb der ersten Wochen nach der Anwendung erreicht wird. Nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen gingen die Plasmakonzentrationen mit einer Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ von 4 bis 7 Stunden zurück.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien mit Bulevirtid durchgeführt.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wurden keine Studien mit Bulevirtid durchgeführt.

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten zu Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Patienten im Alter von weniger als 18 Jahren vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einfacher und wiederholter Gabe sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Aufgrund der Art und Beschaffenheit sowie des Wirkmechanismus des Arzneimittels wurden keine Studien zur Genotoxizität und Karzinogenität durchgeführt.

Eine an Ratten durchgeführte Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung zeigte keine Toxizität im Zusammenhang mit Bulevirtid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat
Natriumhydrogencarbonat
Mannitol
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

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

1 Jahr.

Vor der Rekonstitution kann das Arzneimittel bis zu drei Monate lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden.

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität 2 Stunden lang bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht wird empfohlen, das Produkt sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank (-20 °C) aufbewahren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bis zu drei Monate lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahren (siehe Abschnitt 6.3) und nicht erneut einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflasche aus Glas mit Stopfen aus Brombutylkautschuk, versiegelt mit einem Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium mit Plasticscheibe)

Packungsgröße: 30 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt, und überschüssiges, nicht verbrauchtes Arzneimittel ist ordnungsgemäß zu entsorgen. Dem Patienten sind Wasser für Injektionszwecke, Spritzen, Nadelspitzen und Alkoholtupfer zur Verfügung zu stellen.

Gebrauchsanweisung

Die Bulevirtid-Durchstechflasche kurz vor der Injektion aus dem Kühlschrank nehmen und den blauen Flip-off-Schnappdeckel entfernen. Eine Einwegspritze verwenden und eine Nadelspitze (25 mm, 25G) am Spritzenkopf befestigen, um 1 ml Wasser für Injektionszwecke in die Spritze aufzuziehen. Anschließend die Spritzennadel mit der Spritze, die das Wasser für Injektionszwecke enthält, durch den Gummistopfen in die Bulevirtid-Durchstechflasche einführen. Anschließend das Wasser für Injektionszwecke im Inneren der Spritze in die Bulevirtid-Durchstechflasche injizieren und die Bulevirtid-Durchstechflasche vorsichtig schwenken, bis eine klare Lösung entsteht. Den vollständigen Inhalt der Bulevirtid-Durchstechflasche wieder in dieselbe Spritze mit der 25-mm-/25-G-Nadelspitze aufziehen.

Die Nadelspitze anschließend von der Nadel abziehen. An diese Spritze eine spezielle Injektionsnadelspitze (13 mm, 26G oder 27G) anbringen und alle verbleibenden Luftblasen vor der Injektion aus der Spritze entfernen. Anschließend den Inhalt der Bulevirtid-Durchstechflasche subkutan anwenden.

Entsorgung des Arzneimittels und der Zubehörteile

Alle gebrauchten Komponenten/Abfallmaterialien sind gemäß den vor Ort geltenden Vorschriften zu handhaben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Myr GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg/Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1446/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> und auf den Internetseiten der MYR GmbH (<http://myr-pharma.com/>) verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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 „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Lyocontract GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Deutschland

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).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Datenerhebung durch die Teilnahme am MYR-HDV-Register	-
MYR204 – Eine multizentrische, offene, randomisierte klinische Phase-IIb-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis Delta	28. Februar 2023
MYR301 – Eine multizentrische, offene, randomisierte klinische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid bei Patienten mit chronischer Hepatitis Delta	28. Februar 2025

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HEPCLUDEX 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Bulevirtid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Bulevirtid (als Acetat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Mannitol, Salzsäure und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
30 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung nach Rekonstitution.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Gefrierschrank aufbewahren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bis zu drei Monate lang im Kühlschrank aufbewahren und nicht erneut einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MYR GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg v. d. H.
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1446/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

HEPCLUDEX

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

HEPCLUDEX 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Bulevirtid
Subkutane Anwendung nach Rekonstitution

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 mg

6. WEITERE ANGABEN

Bis zu drei Monate lang im Kühlschrank aufbewahren

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Hepcludex 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Bulevirtid

▼ **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.

- 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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- 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. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Hepcludex und wofür wird es angewendet

Was ist Hepcludex?

Hepcludex enthält den Wirkstoff Bulevirtid, ein antivirales Arzneimittel.

Wofür wird Hepcludex angewendet?

Hepcludex wird zur Behandlung langfristiger (chronischer) Infektionen mit dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV) bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung (bei der die Leber noch gut genug arbeitet) angewendet. Eine Infektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus führt zu einer Entzündung der Leber.

Wie wirkt Hepcludex?

HDV nutzt ein bestimmtes Protein in Leberzellen, um in die Zellen einzudringen. Bulevirtid, der Wirkstoff in diesem Arzneimittel, blockiert das Protein und verhindert so, dass HDV in die Leberzellen gelangt. So wird die Ausbreitung des HDV in der Leber gehemmt und die Entzündung gelindert.

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

Hepcludex darf nicht angewendet werden,

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

Sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Brechen Sie Ihre Behandlung mit Hepcludex nur ab, wenn Ihr Arzt Ihnen dazu geraten hat. Ein Abbruch der Behandlung kann die Infektion reaktivieren und Ihre Erkrankung verschlimmern.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hepcludex anwenden:

- wenn Ihre Leber nicht gut genug arbeitet – es ist nicht bekannt, wie gut Hepcludex unter diesen Umständen wirkt. Wenn Ihre Leber nicht gut funktioniert, wird die Anwendung von Hepcludex nicht empfohlen.
- wenn Sie in der Vergangenheit eine Nierenerkrankung hatten oder wenn Untersuchungen Probleme mit Ihren Nieren gezeigt haben. Ihr Arzt kann vor und während der Behandlung Blutuntersuchungen anordnen, um zu überprüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.
- wenn Sie eine HIV- oder Hepatitis-C-Infektion haben – es ist nicht bekannt, wie gut Hepcludex unter diesen Umständen wirkt; Ihr Arzt kann Blutuntersuchungen anordnen, um den Status Ihrer HIV- oder Hepatitis-C-Infektion zu überprüfen.
- wenn bei Ihnen Reaktionen wie Schwellung, Rötung, Reizung, blaue Flecken, Juckreiz, Infektion oder Schmerzen an der Injektionsstelle auftreten – dieses Arzneimittel wird durch eine Injektion unter die Haut verabreicht.
- wenn die Gallensäure in Ihrem Blut erhöht ist. Hepcludex erhöht die Gallensäurekonzentration im Blut – die langfristigen Auswirkungen einer erhöhten Gallensäurekonzentration sind nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter einem Alter von 18 Jahren sollten nicht mit Hepcludex behandelt werden.

Anwendung von Hepcludex zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Manche Arzneimittel können die Nebenwirkungen von Hepcludex verstärken, und Sie sollten diese Arzneimittel nicht gleichzeitig einnehmen. Daher sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ciclosporin, ein Arzneimittel, welches das Immunsystem unterdrückt;
- Ezetimib zur Behandlung hoher Cholesterinspiegel im Blut;
- Irbesartan zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzerkrankungen;
- Ritonavir zur Behandlung einer HIV-Infektion;
- Sulfasalazin zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.

Manche Arzneimittel können bei gleichzeitiger Einnahme die Wirkung von Hepcludex verstärken oder abschwächen. In manchen Fällen müssen Sie sich bestimmten Untersuchungen unterziehen, oder Ihr Arzt kann die Dosierung ändern oder Sie regelmäßig überwachen:

- Krebsarzneimittel (z. B. Dasatinib, Docetaxel, Ibrutinib, Paclitaxel);
- Antihistaminika zur Behandlung von Allergien (z. B. Ebastin, Fexofenadin);
- auf das Immunsystem wirkende Arzneimittel (z. B. Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus);
- Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C und HIV (z. B. Darunavir, Glecaprevir, Grazoprevir, Indinavir, Maraviroc, Paritaprevir, Saquinavir, Simeprevir, Tipranavir, Voxilaprevir);
- Arzneimittel gegen Diabetes (z. B. Glibenclamid, Nateglinid, Repaglinid);
- Arzneimittel zur Behandlung von erektiler Dysfunktion (z. B. Avanafil, Sildenafil, Vardenafil);
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzerkrankungen (z. B. Olmesartan, Telmisartan, Valsartan);
- Statine, Arzneimittel zur Behandlung hoher Cholesterinspiegel im Blut (z. B. Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin);
- Schilddrüsenhormone zur Behandlung von Schilddrüsenproblemen;
- Alfentanil, ein Opioid-Arzneimittel zur Behandlung starker Schmerzen;
- Bosentan zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (erhöhter Druck in den Lungenarterien);

- Buspiron, ein Arzneimittel gegen Angstzustände;
- Budesonid zur Behandlung von Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung;
- Conivaptan und Tolvaptan zur Behandlung von Hyponatriämie (niedrigen Natriumspiegeln);
- Darifenacin zur Behandlung von Harninkontinenz;
- Dronedaron, Herzmedikament zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen;
- Eletriptan zur Behandlung von Migränekopfschmerzen;
- Eplerenon zur Behandlung von Bluthochdruck;
- Estron-3-sulfat, ein Hormonpräparat für Frauen nach der Menopause;
- Felodipin und Nisoldipin (Herzmedikamente);
- Lomitapid zur Behandlung hoher Cholesterinspiegel im Blut;
- Lurasidon und Quetiapin, Antipsychotika zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen;
- Midazolam und Triazolam, Arzneimittel zur Behandlung von Insomnie (Schlafstörungen) und zur Anästhesie (zur Vermeidung von Schmerzen während operativer Eingriffe);
- Naloxegol zur Behandlung einer Abhängigkeit von Opioid-Arzneimitteln, welche zur Behandlung starker Schmerzen angewendet werden;
- Ticagrelor, Gerinnungshemmer, der die Blutgerinnung verhindert.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Wenden Sie dieses Arzneimittel nur an, wenn Sie von Ihrem Arzt konkret dazu angewiesen wurden.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, sollten Sie dieses Arzneimittel nur in Kombination mit einer wirksamen Verhütungsmethode anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um zu entscheiden, ob Sie Ihr Kind stillen sollten, während Sie Hepcludex anwenden. Es ist nicht bekannt, ob Hepcludex in die Muttermilch übergeht. Daher muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder Hepcludex abgesetzt werden soll.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Als Nebenwirkungen können Schwindelgefühl und Müdigkeit auftreten, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Wenn Sie Bedenken haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Natriumgehalt

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

3. Wie ist Hepcludex anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 2 mg einmal täglich durch subkutane Injektion (direkt unter die Haut). Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie lange Sie das Arzneimittel anwenden müssen.

Ihr Arzt und das medizinische Fachpersonal werden Ihnen zeigen, wie Hepcludex vorzubereiten und zu injizieren ist. Diese Packungsbeilage enthält eine Schritt-für-Schritt-Injektionsanleitung, um Sie bei der Injektion des Arzneimittels zu unterstützen (siehe Abschnitt 7).

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

Die übliche Dosis beträgt 2 mg (1 Durchstechflasche) täglich. Wenn Sie glauben, dass Sie mehr angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Hepcludex vergessen haben

Wenn seit Ihrer versäumten Hepcludex-Dosis weniger als 4 Stunden vergangen sind, wenden Sie die versäumte Dosierung so bald wie möglich an und wenden Sie Ihre nächste geplante Dosierung zum gewohnten Zeitpunkt an.

Wenn seit Ihrer versäumten Hepcludex-Dosis mehr als 4 Stunden vergangen sind, wenden Sie die versäumte Dosierung **nicht** an. Wenden Sie die nächste Dosierung am folgenden Tag zum gewohnten Zeitpunkt an. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie eine Hepcludex-Dosierung versäumt haben.

Brechen Sie die Anwendung von Hepcludex nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab

Wenn Sie Hepcludex nicht mehr anwenden möchten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung abbrechen. Ein Abbruch der Behandlung kann die Infektion reaktivieren und Ihre Erkrankung verschlimmern. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich über alle Veränderungen der Symptome nach Behandlungsabbruch.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Hepcludex haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen auftritt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Die folgende Nebenwirkung tritt **sehr häufig** auf (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- eine Erhöhung der Gallensäurekonzentration im Blut.

Die folgenden Nebenwirkungen treten **häufig** auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Übelkeit
- Müdigkeit
- Schläfrigkeit
- schnellerer Herzschlag als normal (Tachykardie)
- grippeähnliche Erkrankung
- aufgeblähtes Abdomen (Bauch)
- Juckreiz
- Gelenkschmerzen
- Muskelspasmen
- Reaktionen an der Injektionsstelle, die Schwellung, Rötung, Reizung, blaue Flecken, Juckreiz, Infektion oder Schmerzen umfassen können
- übermäßiges oder unkontrolliertes Schwitzen
- Blut im Urin
- Hautrötungen
- Ausschlag.

Blutuntersuchungen können außerdem Folgendes zeigen:

- eine Erhöhung der Konzentrationen von Leberenzymen und Bilirubin im Blut; diese sind in der Regel bei den meisten Erkrankungen erhöht, die die Leber schädigen;
- eine verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie);

- eine verminderte Anzahl unreifer roter Blutkörperchen (Retikulozyten);
- eine verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (eosinophile Leukozyten, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten) oder der Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut;
- eine Reduzierung der Hämoglobinkonzentration im Blut;
- eine Erhöhung der Amylase- und Lipasespiegel im Blut (Anzeichen einer möglichen Schädigung der Bauchspeicheldrüse);
- eine Erhöhung der International Normalised Ratio (INR) für die Blutgerinnung (dies erhöht das Risiko für Blutungen und blaue Flecken);
- eine Erhöhung des Kreatininspiegels im Blut (ein Anzeichen für eine Nierenschädigung).

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 Hepcludex aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Gefrierschrank (-20 °C) aufbewahren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bis zu drei Monate lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahren und nicht erneut einfrieren.

Die rekonstituierte Lösung sollte sofort verwendet werden. Wenn dies nicht möglich ist, kann sie jedoch bei einer Temperatur von bis zu 25 °C bis zu 2 Stunden lang aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel oder gebrauchte Nadeln nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel und gebrauchte Nadeln sicher zu entsorgen sind.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hepcludex enthält

Der Wirkstoff ist Bulevirtid 2 mg. Jede Durchstechflasche enthält Bulevirtidacetat entsprechend 2 mg Bulevirtid.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Mannitol, Salzsäure, Natriumhydroxid.

Wie Hepcludex aussieht und Inhalt der Packung

Bulevirtid ist ein Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und als weißes bis grauweißes Pulver erhältlich. Jeder Karton enthält 30 Einzeldosen.

Pharmazeutischer Unternehmer

MYR GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg
Deutschland

Hersteller
LYOCONTRACT GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM/JJJJ}><{Monat JJJJ}>.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens 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> <und auf den Internetseiten von {Name der nationalen Behörde (Link)}> verfügbar. <Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.>

<----->

<Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:>

7. Schritt-für-Schritt-Injektionsanleitung

Bevor Sie Hepcludex anwenden, müssen Sie zuerst Abschnitt 1 bis 6 dieser Packungsbeilage lesen.

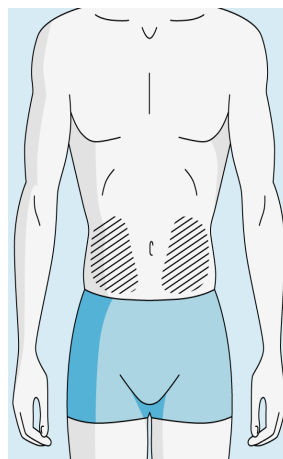
Bevor Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel zu Hause beginnen, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Hepcludex vorzubereiten und zu injizieren ist. In dieser Anleitung wird gezeigt, wie Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Ihnen etwas unklar ist, wenn Sie Fragen haben oder wenn Sie weitere Informationen oder Hilfe benötigen. Nehmen Sie sich Zeit, um Hepcludex sorgfältig vorzubereiten und zu injizieren.

Injektionsstellen

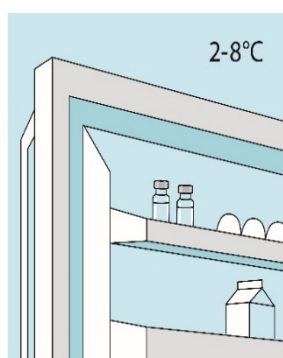
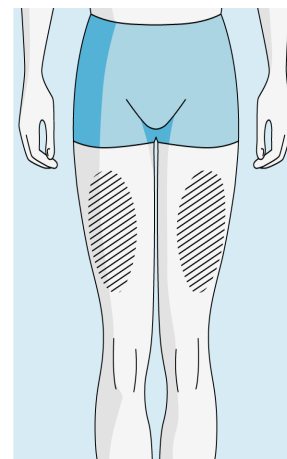
Um Reaktionen an der Injektionsstelle zu reduzieren, können Sie die Stelle der Bulevirtid-Injektion regelmäßig wechseln.

In folgende Bereiche darf Bulevirtid **nicht injiziert werden**: Knie, Leistengegend, untere oder innere Gesäßbacken, direkt über einem Blutgefäß, im Bereich um den Bauchnabel herum, in Narbengewebe, in einen blauen Fleck, in einen Leberfleck, in eine operative Narbe, in ein Tattoo oder eine verbrannte Hautstelle oder überall dort, wo bereits eine Injektionsstellen-Reaktion vorliegt.

Bauch

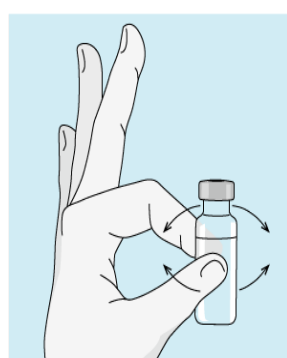


Oberschenkel



1A
Aufbewahrung

Bulevirtid-Durchstechflaschen müssen in der Originalverpackung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden, um Bulevirtid vor Licht zu schützen. Die Durchstechflaschen dürfen höchstens



1B
Dosen mischen

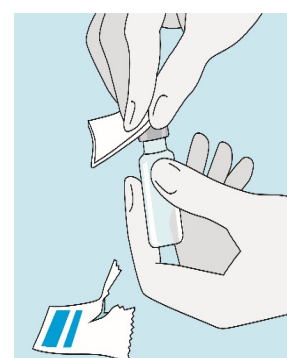
Rekonstituiertes Bulevirtid muss unverzüglich angewendet werden. Die folgenden Anweisungen gelten für das Auflösen einer Einzeldosis.



1C
Hände waschen

Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und warmem Wasser und trocknen Sie sie mit einem sauberen Handtuch ab.

Sobald Ihre Hände sauber sind, berühren Sie keine anderen Gegenstände als das Arzneimittel, die Zubehörmaterialien



1D
Oberseite der Durchstechflaschen reinigen

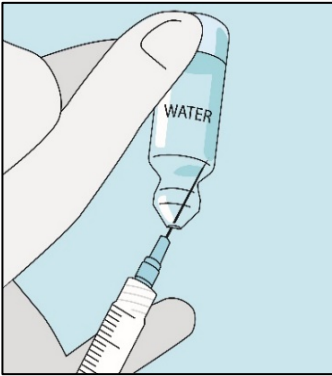
Wischen Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem frischen Alkoholtupfer ab und lassen Sie sie an der Luft trocknen.

Wenn Sie die Oberseite des Gummistopfens nach der Reinigung berühren, reinigen Sie sie erneut mit einem

3 Monate lang
aufbewahrt werden.

und den Bereich um
die Injektionsstelle
herum.

frischen
Alkoholtupfer.



2A Steriles Wasser aufziehen

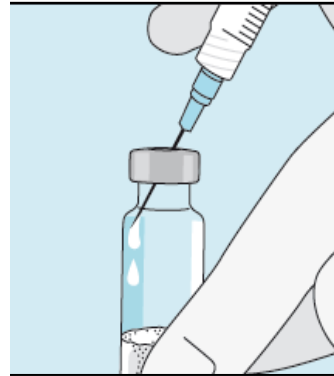
Nehmen Sie die Spritze zur Hand. Bringen Sie die längere Nadel an.

Wichtig! Stellen Sie sicher, dass die mit der Schutzkappe versehene Nadel fest sitzt, indem Sie sie leicht nach unten drücken und im Uhrzeigersinn drehen.

Ziehen Sie die Kunststoff-Schutzkappe ab,

Öffnen Sie das Wasser für Injektionszwecke. Führen Sie die Nadel in die Durchstechflasche ein und drehen Sie die Wasser-Durchstechflasche vorsichtig auf den Kopf. Achten Sie darauf, dass sich die Spitze der Nadel stets unter der Wasseroberfläche befindet, um zu verhindern, dass Luftblasen in die Spritze eindringen.

Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam zurück, um 1,0 cc/ml steriles Wasser in die Spritze aufzuziehen. Ziehen Sie die Spritze mit der Nadel vorsichtig aus der Durchstechflasche.

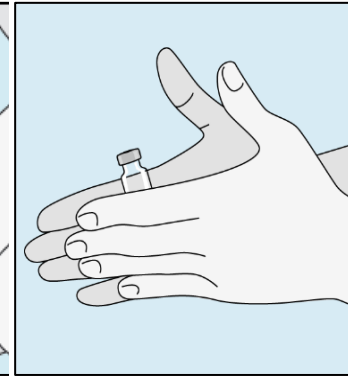


2B Wasser in das Pulver injizieren

Klopfen Sie vorsichtig gegen die Durchstechflasche, um das Pulver aufzulockern.

Führen Sie die Nadel der Spritze mit dem sterilen Wasser angewinkelt in die Durchstechflasche ein.

Injizieren Sie das sterile Wasser langsam ein, sodass es an der Wand der Durchstechflasche in das Bulevirtid-Pulver heruntertropfen kann.



2C Bulevirtid vorsichtig mischen

Klopfen Sie 10 Sekunden lang vorsichtig gegen die Durchstechflasche, um die Auflösung des Pulvers in Gang zu setzen. Rollen Sie die Durchstechflasche anschließend langsam zwischen Ihren Händen, um sicherzustellen, dass der Inhalt gründlich durchgemischt wird. Vergewissern Sie sich, dass kein Bulevirtid-Pulver an der Wand der Durchstechflasche anhaftet.

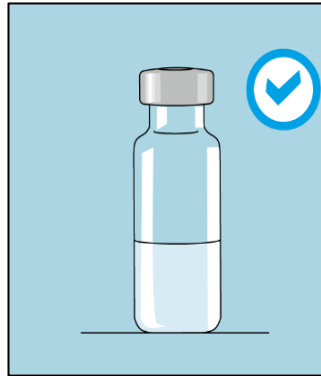
Wichtig! Schütteln Sie die Bulevirtid-Durchstechflasche nicht. Wenn Sie sie schütteln, bildet das Arzneimittel Schaum und es dauert deutlich länger, bis das Arzneimittel aufgelöst ist.



2D
Bulevirtid
überprüfen

Sobald das Pulver beginnt sich aufzulösen, stellen Sie es einfach beiseite; es wird sich vollständig auflösen.

Nach dem Schnippen gegen die Flasche kann das Auflösen bis zu 3 Minuten dauern.



2E
Bulevirtid bereit für die Injektion

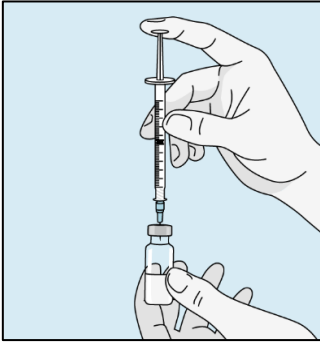
Nach dem vollständigen Durchmischen sollte die Bulevirtid-Lösung klar sein.

Wichtig! Das vollständig aufgelöste Bulevirtid sollte klar sein und keinen Schaum aufweisen.

Wenn die Bulevirtid-Lösung schaumig oder gelblich aussieht, warten Sie etwas länger, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.

Wenn Sie Blasen sehen, klopfen Sie vorsichtig gegen die Durchstechflasche, bis die Blasen verschwinden.

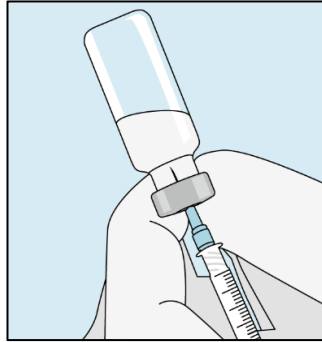
Wenn Sie Partikel in der Bulevirtid-Lösung sehen, nachdem das Pulver (vollständig) aufgelöst ist, verwenden Sie die betreffende Durchstechflasche nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an den Apotheker, von dem Sie sie erhalten haben.



**3A
Nadel in
Durchstechflasche
einführen**

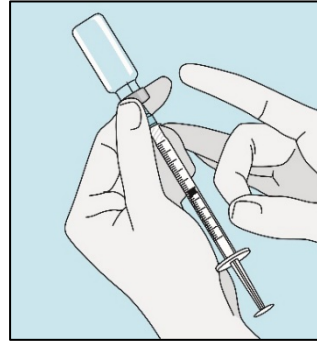
Nehmen Sie die Spritze zur Hand.

Führen Sie die Nadel in die Durchstechflasche mit flüssigem Bulevirtid ein.



**3B
Bulevirtid aufziehen**

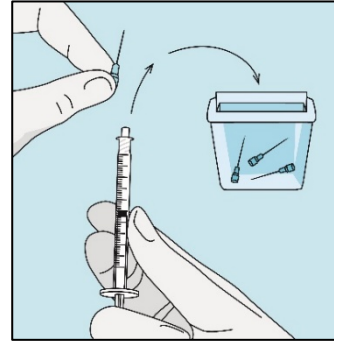
Drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig auf den Kopf. Achten Sie darauf, dass sich die Spitze der Nadel stets unter der Oberfläche der Bulevirtid-Lösung befindet, um zu verhindern, dass Luftblasen in die Spritze eindringen. Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam zurück, um 1,0 cc/ml Bulevirtid aufzuziehen.



**3C
Vorbereitung
abschließen**

Klopfen oder schnippen Sie vorsichtig gegen die Spritze und drücken Sie den Kolben hinunter bzw. ziehen Sie ihn zurück, um überschüssige Luft und Blasen zu entfernen. Um sicherzustellen, dass sich letztlich 1,0 cc/ml Bulevirtid in der Spritze befinden, müssen Sie unter Umständen den Spritzenkolben bis hinter die 1,0 cc/ml-Markierung zurückziehen.

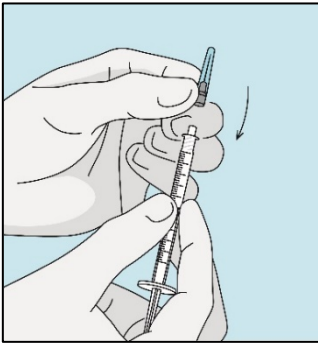
Ziehen Sie die Spritze mit der Nadel vorsichtig aus der Durchstechflasche.



**3D
Nadel wechseln und
alte Nadel entsorgen**

Entfernen Sie die längere Nadel von der Spritze und entsorgen Sie sie ordnungsgemäß, sodass sich niemand verletzen kann.

Wichtig! Setzen Sie die Kunststoff-Schutzkappe nicht wieder auf die Nadel auf.

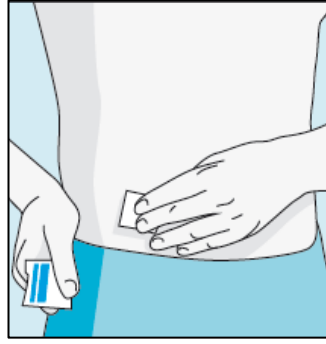


**3E
Nadel für Injektion
anbringen**

Bringen Sie die kürzere Nadel an der Spritze an.

Wichtig! Stellen Sie sicher, dass die mit der Schutzkappe versehene Nadel fest sitzt, indem Sie sie leicht nach unten drücken und im Uhrzeigersinn drehen.

Ziehen Sie die Kunststoff-Schutzkappe ab,



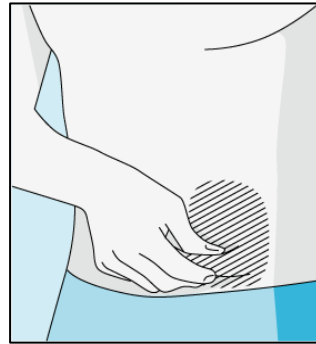
**3F
Injektionsstelle
wählen**

Wählen Sie eine andere Injektionsstelle als die, die Sie bei der letzten Injektion verwendet haben. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem frischen Alkoholtupfer. Beginnen Sie in der Mitte, üben Sie Druck aus und reinigen Sie mit einer kreisförmigen Bewegung von innen nach außen.

Wichtig! Lassen Sie die Injektionsstelle an der Luft trocknen.

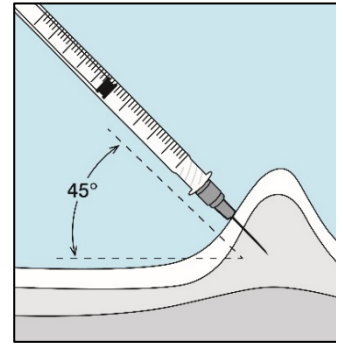
Bereiten Sie die Bulevirtid-Durchstechflasche vor. Reinigen Sie die Oberseite der Bulevirtid-Durchstechflasche erneut mit einem frischen Alkoholtupfer.

Lassen Sie sie an der Luft trocknen.



**3G
Injektionsstelle
vorbereiten**

Drücken Sie die Haut um die Injektionsstelle herum zu einer Hautfalte zusammen und halten Sie die Falte in dieser Position fest.



**3H
Bulevirtid injizieren**

Stechen Sie die Nadel in einem 45-Grad-Winkel in die Haut. Die Nadel muss fast ganz eingeführt werden.

Drücken Sie den Spritzenkolben vollständig hinunter, um Bulevirtid zu injizieren.

Ziehen Sie die Nadel aus der Haut heraus.

Entfernen Sie die Nadel von der Spritze und entsorgen Sie Nadel und Spritze ordnungsgemäß, sodass sich niemand verletzen kann (siehe 3D).

Anhang IV

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrags der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.