

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hepcludex 2 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää bulevirtidiasetaattia määrän, joka vastaa 2 mg:aa bulevirtidiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine liuosta varten (injektiokuiva-aine)

Kuiva-aine on valkoista tai luonnonvalkoista.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuoksen pH on noin 9,0 ja osmolaliteetti noin 300 mOsm/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Hepcludex on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden kroonisen hepatiitti delta -viruksen aiheuttaman infektion (HDV-infektion) hoitoon, joiden plasmanäyte (tai seeruminäyte) on ollut HDV-RNA:n osalta positiivinen ja joilla on kompensoitunut maksasairaus.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta HDV-infektiota sairastavien potilaiden hoidosta.

#### Annostus

Bulevirtidiä on annettava 2 mg kerran vuorokaudessa (aina  $24 \pm 4$  tunnin välein) ihon alle annettavana injektiona yksilääkehoitona tai yhdessä hepatiitti B -viruksen aiheuttaman infektion (HBV-infektion) hoitoon käytettävän nukleosidi-/nukleotidianalogin kanssa.

Tarkempia tietoja samanaikaisesta käytöstä HBV-infektion hoitoon käytettävien nukleosidi-/nukleotidianalogien kanssa on kohdassa 4.4.

#### *Hoidon kesto*

Hoidon optimaalista kestoa ei tiedetä. Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinistä hyötyä on havaittavissa.

Hoidon lopettamista on aiheellista harkita, jos HBsAg-serokonversio on pysyvä (6 kuukautta) tai jos virologinen ja biokemiallinen vaste häviää.

#### *Väliin jääneet annokset*

Jos injektio on jäänyt väliin ja jos sen aiotusta antamisajankohdasta on kulunut vähemmän kuin neljä tuntia, se on annettava niin pian kuin mahdollista. Seuraavan injektion antamisen ajankohtaa ei lasketa tässä tapauksessa injektion antamisesta, vaan se annetaan aiemmin vahvistetun lääkkeenantoaikataulun mukaisesti. On siis palattava tavalliseen lääkkeenantoaikatauluun, ja injektio on annettava normaaliin aikaan seuraavana päivänä.

Jos injektio on jäänyt väliin ja jos sen aiotusta antamisajankohdasta on kulunut yli neljä tuntia, väliin jäänyttä annosta ei saa antaa.

Seuraava injektio annetaan normaalin injektioaikataulun mukaan (otetaan siis määrätty annos, ei kaksinkertaista annosta) normaaliin aikaan seuraavana päivänä.

Jos injektio on annettu vahingossa yli neljän tunnin kuluttua siitä, kun se olisi pitänyt antaa, seuraava injektio on annettava normaaliin aikaan (ts. alkuperäisen aikataulun mukaisesti).

### Erityispotilasryhmät

#### *Ikäkkäät potilaat*

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole saatavana tietoa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Bulevirtidistä ei ole tehty tutkimuksia potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Munuaisten toimintaa on seurattava huolellisesti. Sappisuola-arvot voivat suurentua hoidon aikana. Koska munuaiset erittävät sappisuoloja, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden sappisuola-arvot voivat suurentua.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-Turcotten luokka A). Bulevirtidin turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla on dekompensoitu kirroosi, ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Bulevirtidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuorten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Vain ihon alle. Bulevirtidi voidaan injektoida eri kohtiin, kuten yläreiteen tai vatsan alueelle.

Potilaat, jotka injektoivat lääkkeen itse, on perehdytettävä asianmukaisesti injektion antamiseen. Näin minimoidaan injektiokohdan reaktioiden ilmaantumisen riski.

Pakkauksessa on käyttäjälle tarkoitetut ohjeet, joita potilaan on noudatettava huolellisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet siitä, miten lääkevalmiste saatetaan käyttövalmiiksi ennen sen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### HDV:n ja HBV:n genotyyppi

Kliinisten tutkimusten tutkimuspotilailla HDV:n genotyyppi 1 oli vallitseva. Ei tiedetä, vaikuttaako HDV:n tai HBV:n genotyyppi bulevirtidin kliiniseen tehoon.

#### Dekompensoitu maksasairaus

Bulevirtidin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu dekompensoitunutta kirroosia sairastavien potilaiden hoidossa. Sen käyttöä dekompensoitunutta maksasairautta sairastavilla potilailla ei suositella.

#### Samanaikainen hepatiitti B -viruksen (HBV:n) aiheuttama infektio

HBV-infektio on hoidettava samanaikaisesti nykyisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Bulevirtidin kliiniseen tutkimukseen MYR202 osallistui vain sellaisia potilaita, joilla oli merkkejä aktiivisesta hepatiitista huolimatta nukleosidi-/nukleotidianalogeilla annetusta hoidosta, ja tässä tutkimuksessa bulevirtidin kanssa annettiin tenofoviiridisoproksiilifumaraattia. HBV-DNA-arvon tiivis seuranta on suositeltavaa.

#### Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

Bulevirtidihoidon lopettaminen voi johtaa siihen, että HDV- ja HBV-infektio aktivoituu uudestaan ja hepatiitti pahenee. Jos hoito lopetetaan, potilaan maksan toimintaa, transaminaasiarvoja sekä HBV-DNA:n ja HDV-RNA:n viruskuormaa on seurattava tiiviisti.

#### Sappisuola-arvojen suureneminen

Bulevirtidihoidon yhteydessä seeruminäytteistä on yleisesti havaittu, että sappisuola-arvot suurenevat, vaikka potilaalla ei ole oireita. Arvojen suureneminen on myös annoksesta riippuvaista. Suurentuneet arvot palautuvat kuitenkin normaaleiksi, kun hoito lopetetaan. Tämä on odotuksenmukaista valtaosalla potilaista, kun otetaan huomioon bulevirtidin vaikutustapa: se inaktivoi NTCP:n (natriumin ja taurokolaatin yhteiskuljettajapolypeptidin) reseptorin ja estää siten sappihappojen kuljetuksen porttilaskimoverestä maksasoluihin. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden sappisuola-arvot voivat siis suurentua muita enemmän.

Tämän bulevirtidin aiheuttaman sappisuola-arvojen suurenemisen pitkäaikaisesta vaikutuksesta (> 48 viikkoa) ei ole saatavana tietoa.

#### **Injektiokohdan reaktiot**

Bulevirtidi on tarkoitettu annettavaksi injektiona ihon alle. Siihen liittyy riskejä injektiokohtaan kehittyvistä reaktioista, joita voivat olla turvotus, punoitus, ärsytys, kutina, infektoituminen, mustelmat ja paikallinen kipu. Näitä paikallisia reaktioita voi ilmaantua todennäköisemmin silloin, jos injektio osuu vahingossa väärään kohtaan tai jos injektioalueesta kulkeutuu vahingossa pehmytkudokseen.

#### Samanaikainen HI-virusinfektio ja hepatiitti C -virusinfektio:

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on samanaikainen HIV- tai HCV-infektio.

#### Apuaineet:

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) millilitraa kohden eli se on käytännössä natriumiton.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että tietyt lääkevalmisteet voivat estää bulevirtidin kohdetta eli natriumin ja taurokolaatin yhteiskuljettajapolypeptidiä (NTCP:tä). Näiden lääkevalmisteiden (joita ovat esimerkiksi sulfasalatsiini, irbesartaani, etsetimibi, ritonaviiri ja siklosporiini A) samanaikaista käyttöä ei suositella.

Tiivis kliininen seuranta on varotoimenpiteenä tarpeen, kun bulevirtidin kanssa annetaan samanaikaisesti NTCP:n substraatteja (joita ovat esimerkiksi estroni-3-sulfaatti, fluvastatiini, atorvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini ja kilpirauhashormoni). Mikäli mahdollista, näiden substraattien samanaikaista käyttöä tulee välttää.

*In vitro* -tutkimuksissa havaittiin, että bulevirtidi estää OATP1B1/3-kuljettajaproteiineja, joskin vain pitoisuudella  $\geq 0,5 \mu\text{M}$ . Tämä pitoisuus saavutetaan *in vivo* vasta suurilla bulevirtidiannoksilla käyttämällä (10 mg ihon alle). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Tiivis kliininen seuranta on varotoimenpiteenä tarpeen, kun bulevirtidin kanssa annetaan samanaikaisesti OATP1B1/3-kuljettajaproteiinien substraatteja (joita ovat esimerkiksi atorvastatiini, bosentaani, dosetakseli, feksofenadiini, glekapreviiri, glyburidi (glibenklamidi), gratsopreviiri, nateglinidi, paklitakseli, paritapreviiri, pitavastatiini, pravastatiini, repaglinidi, rosuvastatiini, simepreviiri, simvastatiini, olmesartaani, telmisartaani, valsartaani ja voksilapreviiri). Mikäli mahdollista, näiden substraattien samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa tenofoviirin ja bulevirtidin samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan tenofoviirin farmakokinetiikkaan.

Bulevirtidin ei havaittu estävän CYP:tä *in vitro* kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) osittaisten AUC<sub>2-4h</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo suureni noin 40 prosentilla, kun sitä annettiin samaan aikaan suuren bulevirtidiannoksen (10 mg) ja tenofoviiriannoksen (245 mg) kanssa, kun taas pelkkä tenofoviiri ei vaikuttanut midatsolaamin AUC<sub>2-4h</sub>-arvoon merkittävästi. Tiivis kliininen seuranta on varotoimenpiteenä tarpeen, kun bulevirtidiä annetaan samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea ja jotka ovat sensitiivisiä CYP3A4:n substraatteja (esimerkiksi siklosporiini, karbamatsepiini, simvastatiini, sirolimuusi ja takrolimuusi).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Bulevirtidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja tai niitä on vain vähän.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Varotoimenpiteenä on syytä välttää bulevirtidin käyttöä raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö bulevirtidi ihmisen rintamaitoon. Siksi on päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko bulevirtidihoito tai jätetäänkö se aloittamatta, ottaen huomioon imetyksestä aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Bulevirtidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Eläinkokeissa bulevirtidin ei todettu vaikuttavan uroksen tai naaraan paritteluun ja hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että bulevirtidihoidon aikana on ilmoitettu esiintyvän huimausta (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset, joita olivat sappisuola-arvojen suureneminen (hyvin yleinen) ja injektiokohdan reaktiot (yleinen), eivät aiheuttaneet oireita ja ne olivat annosriippuvaisia ja palautuvia (hoidon lopettamisen jälkeen) (ks. kohta 4.4).

Yleisin ilmoitettu vakava haittavaikutus oli hepatiitin paheneminen bulevirtidihoidon lopettamisen jälkeen. Se liittyy mahdollisesti virologiseen rebound-ilmiöön hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

## Taulukko haittavaikutuksista

Yleiset ja hyvin yleiset haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja absoluuttisen yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ) ja yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ).

MedDRA:n elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset	
	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
Veri ja imukudos		Anemia Eosinofilia Leukopenia Lymfopenia Neutropenia Retikuloosytopenia Trombosytopenia
Hermosto		Huimaus Päänsärky Uneliaisuus
Sydän		Takykardia
Ruoansulatuselimistö		Vatsan pingottuminen Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon punoitus Liikahikoilu Kutina Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet		Verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Influenssan kaltainen sairaus Injektiokohdan punoitus Injektiokohdan mustelmat Injektiokohdan kutina Injektiokohtaan kehittyvä ihotulehdus Paikallinen reaktio
Tutkimukset	Sappisuolojen kokonaisarvon suureneminen	ALAT-arvon suureneminen Amylaasiarvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen Veren kreatiniiniarvon suureneminen GT-arvon suureneminen Alentunut hemoglobiini INR-arvon suureneminen Lipaasiarvon suureneminen Neutrofiilimäärän väheneminen

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus:

#### ALAT-arvon suureneminen

Useimmiten ALAT-arvon suurenemisesta ilmoitettiin hoidon lopettamisen jälkeen, ja se voi liittyä siihen, että hepatiitti pahenee viruslääkehoidon lopettamisen jälkeen.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### 4.9 Yliannostus

Bulevirtidin yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoja. Mahdollisen yliannostuksen yhteydessä potilasta on seurattava toksisuuden merkkien varalta ja tavanomaiset tukihoidot on tarvittaessa aloitettava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet. ATC-koodi: J05AX28

#### Vaikutusmekanismi

Bulevirtidi estää hepatiitti B- ja D-virusia pääsemästä maksasoluihin sitoutumalla NTCP:hen ja inaktivoimalla sen. NCTP on kuljettajaproteiini, joka kuljettaa sappisuoloja maksaan, ja se on hepatiitti B- ja D-virusten soluun pääsemisen kannalta keskeinen reseptori.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Bulevirtidin kliinistä tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa vaiheen 2 tutkimuksessa. Siihen osallistui potilaita, joilla oli krooninen HDV-infektio ja aktiivinen hepatiitti. Kummankin tutkimuksen koehenkilöt olivat pääasiassa valkoihoisia, ja HDV:n genotyyppi 1 oli vallitseva.

#### *MYR 202 -tutkimus*

Avoimessa satunnaistetussa vaiheen 2 kliinisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin bulevirtidin tehoa ja turvallisuutta kolmella annoksella (2 mg/päivä, 5 mg/päivä ja 10 mg/päivä) 24 viikon ajan potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti D -infektio ja maksakirroosi tai joilla aiempi interferonihoito ei ollut tehonnut tai joilla se oli vasta-aiheinen (esimerkiksi sen takia, etteivät potilaat siedä interferonia). Tutkimuspotilaat saivat joko bulevirtidiä päivittäisinä injektioina ihon alle (2 mg/päivä, 5 mg/päivä/ ja 10 mg/päivä) tenofoviirin (tabletit) lisäksi tai pelkästään tenofoviiria 24 viikon ajan. Puolella tutkimuspotilaista oli maksakirroosi tutkimuksen alkaessa. Tutkimuspotilailla oli kompensoitunut maksasairaus, ja keski-ikä oli 40,2 vuotta (9,5). Tutkimuspotilaista 66,9 prosenttia oli miehiä, 85,6 prosenttia valkoihoisia, 13,6 prosenttia aasialaista syntyperää ja 0,8 prosenttia mustaihoisia. Potilailla oli aktiivinen hepatiitti, ja ALAT-arvo oli keskimäärin 115 (79,5) yksikköä litrassa (U/l). Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli HIV-infektio tai aktiivinen hepatiitti C -infektio. Lähtötilanteessa kummankin hoitoryhmän piirteet olivat verrattavissa keskenään. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli havaintorajaa pienempi HDV-RNA-arvo tai sen pieneneminen  $\geq 2\log_{10}$  lähtötilanteesta viikolle 24.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto tehoa koskevista tuloksista modifioidussa hoitoaikeen mukaisessa populaatiossa (mITT) viikolla 24:

HDV-RNA-vaste	Ryhmä A: (n=28) bulevirtidi 2 mg + TDF	Ryhmä B: (n=32) bulevirtidi 5 mg + TDF	Ryhmä C: (n=30) bulevirtidi 10 mg + TDF	Ryhmä D: (n=28) TDF
Potilaat, joiden HDV-RNA-arvo oli havaintorajaa pienempi tai joilla se oli	53,6 %*	50,0 %*	76,7 %*	3,6 %

<b>pienentynyt <math>\geq 2\log_{10}</math> lähtötilanteesta viikolle 24</b>				
<b>Potilaat, joiden HDV-RNA-arvo oli havaintorajaa pienempi tai pienentynyt <math>&gt; 2\log_{10}</math> ja joilla ALAT-arvo oli normaali viikolla 24</b>	21,4 %*	28,1 %*	36,7 %*	0,0 %
<b>Potilaat, joiden ALAT-arvo normalisoitui</b>	42,9 %*	50,0 %*	40,0 %*	7,1 %

\*p-arvo  $\leq 0,05$  TDF=tenofoviiridisoproksiilifumaraatti  
ALAT-arvoja  $\leq 31$  U/l (naiset) ja  $\leq 41$  U/l (miehet) pidettiin normaaleina.

Tässä tutkimuksessa 25 tutkimushenkilölle kehittyi lääkevasta-aineita. Näyttöä siitä, että nämä lääkevasta-aineet olisivat vaikuttaneet Hepcludexin farmakokinetiikkaan tai tehoon, ei havaittu.

#### *MYR 203 -tutkimus*

Tutkimuksessa 203 yhteensä 15:tä potilasta hoidettiin bulevirtidillä (annos 2 mg vuorokaudessa) 48 viikon ajan. Tässä pienessä aineistossa teho- ja turvallisuusprofiilit eivät poikenneet merkittävästi niiden potilaiden profiilista, joita hoidettiin 24 viikkoa. Kahdella potilaalla virusmäärä alkoi lisääntyä hoidon aikana (virological breakthrough), mikä saattoi liittyä siihen, etteivät potilaat sitoutuneet lääkitykseen.

#### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Hepcludex-valmisteen käytöstä kroonisen hepatiitti D -infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Bulevirtidin farmakokinetiikkaa luonnehdittiin sen jälkeen, kun sitä oli annettu laskimoon ja ihon alle. Bulevirtidille altistuminen kasvoi epäsuhteisesti, kun taas puhdistuma ja jakautumistilavuus pienenevät suuremmilla annoksilla.

#### Jakautuminen

Jakautumistilavuuden arvioidaan olevan pienempi kuin elimistön kokonaisnestemäärä. *In vitro* -tutkimuksissa sitoutuminen plasman proteiineihin on tehokasta:  $>99$  prosenttia bulevirtidistä sitoutuu plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Bulevirtidistä ei ole tehty biotransformaatiotutkimusta. Bulevirtidi on lineaarinen peptidi, joka koostuu L-aminohapoista. Sen oletetaan hajoavan pienemmiksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi. Aktiivisia metaboliitteja ei oleteta muodostuvan.

Yhteisvaikutuksia koskevien *in vitro* -tutkimusten tulosten perusteella bulevirtidi ei estänyt entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4.

Bulevirtidin ei myöskään havaittu indusoivan CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä *in vitro*.

*In vitro* -tutkimusten perusteella useimpien yleisten effluksikuljettajien (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 ja MATE2K) ja soluunoton kuljettajaproteiinien (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 ja OCT2) välisiä kliinisesti



merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. In vitro -tutkimuksessa havaittiin spesifinen yhteisvaikutus orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien OATP1B1 ja OATP1B3 kanssa: IC<sub>50</sub>-arvot olivat 0,5 ja 8,7 µM.

#### Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla bulevirtidin ei havaittu erittyvän virtsaan. Pääasiallisen eliminaatioreitin oletetaan perustuvan kohteeseen (NCTP:hen) sitoutumiseen. Sekä jakautuminen että eliminoituminen vähenivät useiden annosten jälkeen verrattuna arvoihin, jotka saatiin ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen. Kertymisasteet (2 mg:n annos) C<sub>max</sub>- ja AUC-arvojen osalta olivat noin kaksinkertaiset. Vakaa tila oletetaan saavutettavan parin ensimmäisen antoviikon aikana. Huippupitoisuuksien saavuttamisen jälkeen plasmapitoisuus pieneni ja t<sub>1/2</sub>-aika oli 4–7 tuntia.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Bulevirtidistä ei ole tehty tutkimuksia potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

#### Maksan vajaatoiminta

Bulevirtidistä ei ole tehty tutkimuksia potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

#### Ikäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole saatavana tietoa.

#### Pediatriiset potilaat

Alle 18-vuotiaista potilaista ei ole saatavana tietoa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, kerta-altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty valmisteeseen luonteen ja vaikutusmekanismin vuoksi.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeva tutkimus on tehty rotilla, eikä sen perusteella todettu bulevirtidiin liittyvää toksisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkarbonaatti, vedetön  
Natriumvetykarbonaatti  
Mannitoli  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa toisten lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

1 vuosi.

Ennen käyttövalmiiksi saattamista valmistetta voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään kolme kuukautta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 2 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C). Mikrobiologiselta kannalta suositellaan, että lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi.

#### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varoimet**

Säilytys pakastettuna (-20 °C). Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessaan, jotta ne ovat suojassa valolta. Voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään kolme kuukautta (ks. kohta 6.3). Ei saa pakastaa uudelleen.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Väritön lasinen injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulppa ja repäisysinetti (alumiinia ja muovilevy).

Pakkauksessa on 30 injektiopulloa.

#### **6.6 Erityiset varoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Kukin injektiopullo on kertakäyttöinen, ja käyttämättä jäänyt määrä on hävitettävä asianmukaisesti. Potilaalle on annettava injektioneiteisiin käytettävää vettä, ruiskuja, neuloja ja alkoholipitoisia desinfiointilappuja.

#### Käyttöohjeet

Bulevirtidi-injektiopullo otetaan jääkaapista vähän ennen injektion pistämistä, ja sininen repäisysinetti irrotetaan. Sen jälkeen otetaan kertakäyttöinen ruisku, johon liitetään neula (25 mm, 25 G), jolla ruiskuun vedetään 1 ml vettä. Kun ruiskussa on injektioneiteisiin käytettävää vettä, neula pistetään bulevirtidi-injektiopullon kumitulpan läpi. Sen jälkeen ruiskussa oleva injektioneiteisiin käytettävä vesi injektoidaan bulevirtidi-injektiopullon, jota heilutetaan varovasti, kunnes kuiva-aine liukenee ja muodostuu kirkas liuos. Koko bulevirtidi-injektiopullon sisältö vedetään takaisin samaan ruiskuun neulalla (koko 25 mm, 25 G).

Seuraavaksi neula irrotetaan ruiskusta. Sen jälkeen samaan ruiskuun kiinnitetään injektioneula (13 mm, 26 tai 27 G), ja ruiskusta poistetaan mahdolliset ilmakuplat ennen injektion pistämistä. Tämän jälkeen bulevirtidi-injektiopullon sisältö injektoidaan ihon alle.

#### Lääkevalmisteen ja muiden välineiden hävittäminen

Kaikki käytetyt osat/jätteet on hävitettävä voimassa olevien määräysten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Myr GmbH  
Hessenring 89  
61348 Bad Homburg / Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1446/001

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla <http://www.ema.europa.eu> ja MYR GmbH:n verkkosivustolla (<http://myr-pharma.com/>).

## LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Lyocontract GmbH  
Pulverwiese 1  
38871 Ilsenburg  
Saksa

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenveto, kohta 4.2)

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

## E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan 4 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Tietojen kerääminen MYR-HDV-rekisteristä	-
MYR204 – avoin satunnaistettu vaiheen 2b kliininen monikeskustutkimus, jossa arvioidaan bulevirtidin tehoa ja turvallisuutta, kun sitä annetaan yhdessä pegyloidun interferoni alfa 2a:n kanssa potilaille, joilla on krooninen hepatiitti D -infektio	28. helmikuuta 2023

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
MYR301 – avoin satunnaistettu vaiheen 3 kliininen monikeskustutkimus, jossa arvioidaan bulevirtidin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla on krooninen hepatiitti D -infektio	28. helmikuuta 2025

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

HEPCLUDEX 2 mg injektiokuiva-aine liuosta varten  
bulevirtidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 2 mg bulevirtidiä (asetaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: vedetön natriumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, mannitoli, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine liuosta varten  
30 kertakäyttöistä injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä pakastimessa. Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessaan, jotta ne ovat suojassa valolta. Voidaan säilyttää jääkaapissa enintään kolme kuukautta. Ei saa pakastaa uudelleen.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**



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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1446/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

HEPCLUDEX

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

HEPCLUDEX 2 mg injektiokuiva-aine  
bulevirtidi  
Ihon alle käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2 mg

**6. MUUTA**

Säilytys jääkaapissa enintään kolme kuukautta

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Hepcludex 2 mg injektiokuiva-aine liuosta varten bulevirtidi

▼ **Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta.** Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaisia oireita kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Hepcludex on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Hepcludexia
3. Miten Hepcludexia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hepcludexin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Vaihekohtainen injektointiohje

#### **1. Mitä Hepcludex on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Hepcludex on**

Hepcludex sisältää vaikuttavana aineena bulevirtidiä, joka on viruslääke.

##### **Mihin Hepcludexia käytetään**

Hepcludexilla hoidetaan niiden aikuispotilaiden pitkäaikaista (kroonista) hepatiitti D -viruksen (HDV:n) aiheuttamaa infektiota, joilla on kompensoitunut maksasairaus (kun maksa siis toimii vielä tarpeeksi hyvin). Hepatiitti D -viruksesta johtuva infektio aiheuttaa maksatulehduksen.

##### **Miten Hepcludex vaikuttaa**

Hepatiitti D -virus hyödyntää erästä tiettyä maksasolujen proteiinia päästäkseen sisään soluihin. Bulevirtidi, tämän lääkkeen vaikuttava aine, estää tätä proteiinia, jolloin hepatiitti D -virus ei pääse maksasoluihin. Tämä vähentää hepatiitti D -viruksen leviämistä maksassa ja lievittää tulehdusta.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Hepcludexia**

##### **Älä käytä Hepcludexia,**

- jos olet allerginen bulevirtidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttämistä.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Älä lopeta Hepcludex-hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Hoidon lopettaminen voi aktivoida infektion uudestaan ja pahentaa sairauttasi.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Hepcludexia,

- jos maksasi ei toimi tarpeeksi hyvin; ei ole tiedossa, miten hyvin Hepcludex toimii tällaisessa tapauksessa, ja siksi Hepcludexin käyttöä ei tällöin suositella.
- jos sinulla on ollut munuaissairaus tai jos verikokeet ovat osoittaneet, että munuaisissasi on ongelmia. Ennen hoitoa ja sen aikana lääkäri voi määrätä sinut verikokeisiin, joilla tarkistetaan, miten hyvin munuaisesi toimivat.
- jos sinulla on HIV-infektio tai hepatiitti C -infektio; ei ole tiedossa, miten hyvin Hepcludex toimii tällaisessa tapauksessa. Lääkäri voi määrätä sinut verikokeisiin, joilla tarkistetaan, mikä on HIV-infektion tai hepatiitti C -infektion tila.
- jos sinulle kehittyy reaktioita, kuten turvotusta, punoitusta, ärsytystä, mustelmia, kutinaa, infektio tai kipua injektiokohtaan (tämä lääke annetaan injektiona ihon alle).
- jos verikoe osoittaa, että sappihappoarvosi on suurentunut. Hepcludex lisää sappihappojen pitoisuutta veressä. Suurentuneen sappihappopitoisuuden pitkäaikaista vaikutusta ei tiedetä.

### **Lapset ja nuoret**

Lapsia ja alle 18-vuotiaita nuoria ei tule hoitaa Hepcludexilla.

### **Muut lääkevalmisteet ja Hepcludex**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet voivat lisätä Hepcludexin haittavaikutuksia, eikä niitä saa ottaa tämän lääkkeen kanssa samaan aikaan. Tämän vuoksi sinun pitää kertoa lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- siklosporiini, immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevä lääke;
- etsetimibi, käytetään veren suuren kolesterolipitoisuuden hoidossa;
- irbesartaani, käytetään korkean verenpaineen ja sydänsairauksien hoidossa;
- ritonaviiri, käytetään HIV-infektion hoidossa;
- sulfasalatsiini, käytetään nivelreuman, haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin hoidossa.

Jotkin lääkkeet voivat vahvistaa tai heikentää Hepcludexin vaikutuksia, jos niitä otetaan yhdessä. Joissakin tilanteissa lääkäri voi määrätä sinulle joitakin kokeita, muuttaa annosta tai seurata vointiasi säännöllisesti:

- syöpälääkkeet (esimerkiksi dasatinibi, dosetakseli, ibrutinibi, paklitakseli);
- allergian hoidossa käytettävät antihistamiinilääkkeet (esimerkiksi ebastiini, feksofenadiini);
- immuunijärjestelmän lääkkeet (esimerkiksi everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi);
- hepatiitti C- ja HIV-infektioiden hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi darunaviiri, glekapreviiri, gratsopreviiri, indinaviiri, maraviroki, paritapreviiri, sakinaviiri, simepreviiri, tipranaviiri, voksilapreviiri);
- diabeteslääkkeet (esimerkiksi glibenklamidi, nateglinidi, repaglinidi);
- erektiohäiriön hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi avanafiili, sildenafili, vardenafiili);
- korkean verenpaineen ja sydänsairauksien hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi olmesartaani, telmisartaani, valsartaani);
- veren suuren kolesterolipitoisuuden hoidossa käytettävät statiinilääkkeet (esimerkiksi atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini);
- kilpirauhassairauksien hoidossa käytettävät kilpirauhashormonit;
- alfentaniili, vaikean kivun hoidossa käytettävä opioidilääke;
- bosentaani, käytetään keuhkoverenpainetaudin hoidossa;
- buspironi, käytetään ahdistuneisuuden hoidossa;
- budesonidi, käytetään astman ja keuhkohtaumataudin hoidossa;
- konivaptaani ja tolvaptaani, käytetään hyponatremian (veren natriumniukkuuden) hoidossa;
- darifenasiini, käytetään virtsanpidätyskyvyttömyyden hoidossa;
- dronedaroni, rytmihäiriöiden hoidossa käytettävä sydänlääke;

- eletriptaani, käytetään migreenipäänsäryn hoidossa;
- eplerenoni, käytetään korkean verenpaineen hoidossa;
- esteroni-3-sulfaatti, vaihdevuosien aikana käytettävä hormonilääke;
- felodipiini ja nisoldipiini (sydänlääkkeitä);
- lomitapidi, käytetään veren suuren kolesterolipitoisuuden hoidossa;
- lurasidoni ja ketiapiini, psyykkisten häiriöiden hoidossa käytettäviä psykoosilääkkeitä;
- midatsolaami ja triatsolaami, unettomuuden hoidossa ja anestesiassa (kipulääkkeenä leikkauksen aikana) käytettäviä lääkkeitä;
- naloksegori, käytetään vaikean kivun hoidossa käytettäviin opioidilääkkeisiin syntyneen riippuvuuden hoidossa;
- tikagrelori, veren hyytymistä ehkäisevä antikoagulantti.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä tätä lääkettä, ellei lääkäri nimenomaan kehota käyttämään sitä.

Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, älä ota tätä lääkettä käyttämättä tehokasta ehkäisyä.

Keskustele lääkärin kanssa siitä, voitko imettää Hepcludexin käyttämisen aikana.

Ei tiedetä, erittyykö Hepcludex rintamaitoon. On siis päätettävä, lopetatko imetyksen vai Hepcludex-hoidon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Huimaus ja väsymys ovat haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Jos olet asiasta huolissasi, käänny lääkärin puoleen.

### **Natriumpitoisuus**

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) millilitraa kohden eli se on käytännössä natriumiton.

## **3. Miten Hepcludexia otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

### **Annostus**

Suosittelun annos on 2 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Lääkäri kertoo, kauanko sinun pitää käyttää tätä lääkettä.

Lääkäri ja sairaanhoitaja näyttävät, miten Hepcludex saatetaan käyttövalmiiksi ja injektoidaan. Tässä pakkausselosteessa on vaihekohtainen injektointiohje, jonka lukemalla opit injektioimaan lääkkeen itse (ks. kohta 7).

### **Jos otat enemmän Hepcludexia kuin sinun pitäisi**

Tavanomainen annos on 2 mg (yksi injektio) vuorokaudessa. Jos epäilet, että olet voinut ottaa lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä välittömästi lääkärille.

### **Jos unohdat ottaa Hepcludexia**

Jos on kulunut vähemmän kuin neljä tuntia siitä, kun Hepcludex-annos jäi ottamatta, ota väliin jäänyt annos mahdollisimman pian ja seuraava lääkkeenottoaikataulun mukainen annos normaaliin aikaan.

Jos on kulunut enemmän kuin neljä tuntia siitä, kun Hepcludex-annos jäi ottamatta, **älä ota** väliin jäänyttä annosta. Ota seuraava annos seuraavana päivänä normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Kerro lääkärille, jos sinulta on jäänyt Hepcludex-annos ottamatta.

**Älä lopeta Hepcludexin käyttöä keskustelematta siitä lääkärin kanssa.**

Jos et halua käyttää Hepcludexia, keskustele siitä lääkärin kanssa ennen hoidon lopettamista. Hoidon lopettaminen voi aktivoida infektion uudestaan ja pahentaa sairauttasi. Kerro lääkärille heti, jos oireissa tapahtuu muutoksia hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä Hepcludexin käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Seuraava haittavaikutus on **hyvin yleinen** (sitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- veren sappihappopitoisuuden suureneminen.

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (niitä voi esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä):

- päänsärky
- huimaus
- pahoinvointi
- väsymys
- uneliaisuus
- normaalia nopeampi syke (takykardia)
- flunssankaltainen sairaus
- mahan turpoaminen
- kutina
- nivelsärky
- lihaskouristukset
- injektiokohdan reaktiot, kuten turvotus, punoitus, ärsytys, mustelmat, kutina, infektio tai kipu
- liiallinen tai hallitsematon hikoilu
- verivirtsaisuus
- ihon punoitus
- ihottuma.

*Verikokeiden tuloksista voi käydä ilmi seuraavaa:*

- maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen suureneminen. Nämä arvot ovat yleensä koholla useimmissa sairauksissa, jotka vaurioittavat maksaa.
- punasolujen määrän väheneminen (anemia);
- nuorten punasolujen (retikulosyyttien) määrän väheneminen;
- valkosolujen (eosinofiilien, lymfosyyttien, neutrofiilien) tai verihiutaleiden (trombosyyttien) määrän väheneminen;
- veren hemoglobiiniarvon pieneneminen;
- veren amylaasi- ja lipaasiarvojen suureneminen (merkkejä mahdollisesta haimavauriosta);
- veren hyytymiseen liittyvän INR-arvon suureneminen (jolloin verenvuodon ja mustelmien muodostumisen riski suurenee);
- veren kreatiniiniarvon suureneminen (merkki munuaisvauriosta).

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Hepcludexin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys pakastettuna (-20 °C). Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessaan, jotta ne ovat suojassa valolta. Voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään kolme kuukautta. Ei saa pakastaa uudelleen.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Jos se ei ole mahdollista, liuosta voi säilyttää enintään kahden tunnin ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa.

Lääkkeitä ja käytettyjä neuloja ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy apteekista, miten lääkkeet ja käytetyt neulat hävitetään turvallisesti.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Hepcludex sisältää

Vaikuttava aine on bulevirtidi (2 mg). Yksi injektiopullo sisältää bulevirtidiasetaattia määrän, joka vastaa 2 mg:aa bulevirtidiä.

Muut aineet ovat vedetön natriumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, mannitoli, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

### Hepcludexin kuvaus ja pakkauksen sisältö

Bulevirtidi on injektiokuiva-aine liuosta varten, ja se on valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta. Yksi pakkaus sisältää 30 kerta-annosta.

### Myyntiluvan haltija

MYR GmbH  
Hessenring 89  
61348 Bad Homburg  
Saksa

### Valmistaja

Lyocontract GmbH  
Pulverwiese 1  
38871 Ilsenburg  
Saksa

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.**

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.



**<Muut tiedonlähteet>**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu> <, ja {jäsenvaltion lääkeviraston nimi (linkki)} verkkosivuilla>. <Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.>

<----->

<Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:>

## 7. Vaihekohtainen injektio-ohje

Lue tämän pakkausselosteen kohdat 1–6, ennen kuin käytät Hepcludexia.

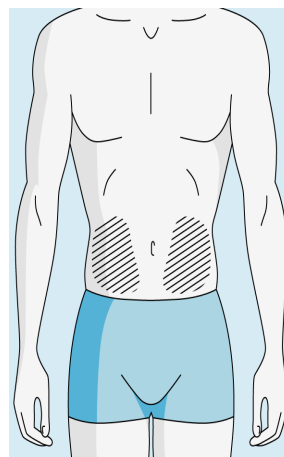
Ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä kotona, lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää, miten Hepcludex saatetaan käyttövalmiiksi ja miten se injektoidaan. Tässä ohjeessa näytetään, miten injektoit lääkkeen itse. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos jokin on epäselvää, jos sinulla on kysyttävää tai jos tarvitset lisätietoja tai apua. Varaa Hepcludexin käyttövalmiiksi saattamiseen ja injektioimiseen riittävästi aikaa, sillä siinä on oltava huolellinen.

### Injektiokohdat

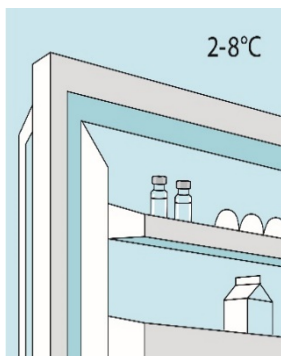
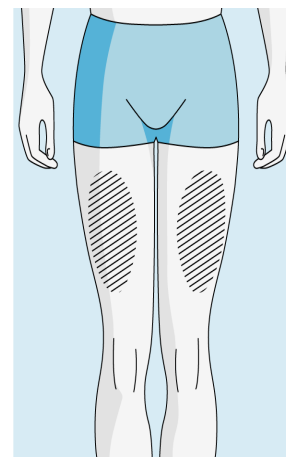
Bulevirtidin injektiokohtaa kannattaa vaihtaa säännöllisesti. Näin voidaan vähentää mahdollisia injektiokohdan reaktioita.

**Älä injektoi** bulevirtidiä seuraaville alueille: polvet, nivuset, pakaralihaksen alaosa tai pakaroiden sisäpuoli, suoraan verisuonen päällä oleva kohta, navan ympärys, arpikudos, mustelma, luomi, leikkausarpi, tatuointi tai palovamma tai paikka, jossa on injektiokohdan reaktio.

### Vatsan alue



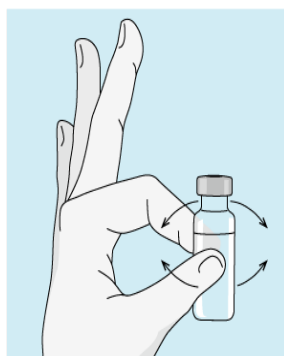
### Yläreidet



#### 1A

##### Säilytys

Bulevirtidi-injektiopullot on säilytettävä alkuperäispakkauksessaan jääkaapissa (2–8 °C) suojassa valolta. Injektiopulloja voidaan säilyttää enintään kolme kuukautta.



#### 1B

##### Annosten sekoittaminen

Käyttövalmiiksi saatettu bulevirtidi on käytettävä heti.

Seuraavat ohjeet koskevat yhden annoksen valmistamista.

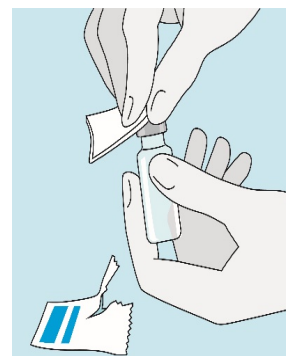


#### 1C

##### Käsienpesu

Pese kädet hyvin saippualla ja lämpimällä vedellä ja kuivaa ne puhtaalla pyyhkeellä.

Kun kätesi ovat puhtaat, älä koske mitään muuta kuin lääkettä, tarvikkeita ja injektiokohtaa ympäröivää aluetta.

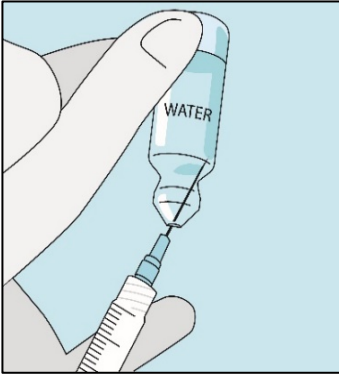


#### 1D

##### Injektiopullon tulpan puhdistus

Pyyhkäise injektioportin tulppaa käyttämättömällä alkoholipitoisella desinfiointilapulla ja anna tulpan kuivua.

Jos kosket kumitulppaan sen puhdistamisen jälkeen, puhdista se uudestaan uudella alkoholipitoisella desinfiointilapulla.



**2A**

**Vedä ruiskuun steriiliä vettä**

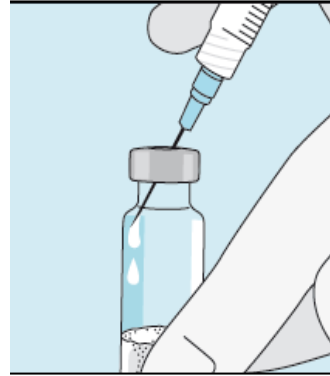
Tartu ruiskuun. Kiinnitä siihen pidempi neula.

**Tärkeää!** Varmista, että suojuksellinen neula on tiiviisti kiinni ruiskussa: paina sitä hieman alaspäin ja käännä sitä myötöpäivään.

Ota suojus pois.

Avaa injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävä ampulli. Työnnä neula vesiampulliin ja käännä se varovasti ylösalaisin. Varmista, että neulankärki on aina vedenpinnan alla, jotta ruiskuun ei pääse ilmakuplia.

Vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin ja mittaa ruiskuun 1,0 cm<sup>3</sup>/ml steriiliä vettä. Irrota neula ja ruisku vesiampullista varovasti.



**2B**

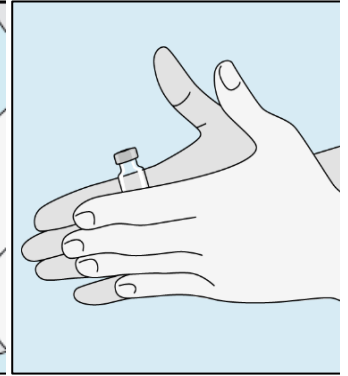
**Injektoi vesi kuiva-aineeseen**

Napauta bulevirtidi-injektiopulloa varovasti, jotta kuiva-aine muuttuu irtonaisemmaksi.

Työnnä steriiliä vettä sisältävän ruiskun neula bulevirtidi-injektiopulloon pitämällä sitä hieman kallistettuna.

Injektoi steriili vesi injeksiopulloon hitaasti siten, että se valuu

injektiopullon seinämää pitkin bulevirtidi-kuiva-aineeseen.



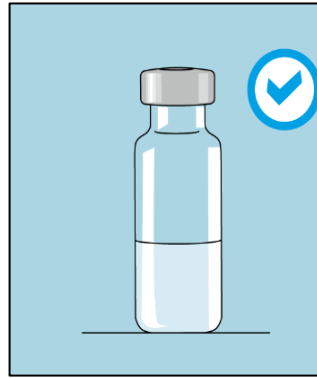
**2C**

**Sekoita bulevirtidi varovasti**

Napauta bulevirtidi-injektiopulloa varovasti sormenpäälläsi 10 sekuntia, jotta kuiva-aine alkaa liueta. Pyöritä sen jälkeen bulevirtidi-injektiopulloa varovasti kätesi välissä, jotta kuiva-aine ja vesi sekoittuvat kunnolla. Varmista, ettei bulevirtidi-kuiva-ainetta tartu kiinni injeksiopullon seinämiin.

**Tärkeää!** Älä ravista bulevirtidi-injektiopulloa. Ravistaminen saa lääkkeen vaahtoamaan,

jolloin sen liukeneminen kestää paljon kauemmin.



**2D**

### Tutki bulevirtidi-injektiopullo

Kun kuiva-aine alkaa liueta, laita injektiopullo hetkeksi sivuun, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan.

Kun olet napauttanut pulloa, jotta liukeneminen alkaa, liukeneminen kestää noin kolme minuuttia.

**2E**

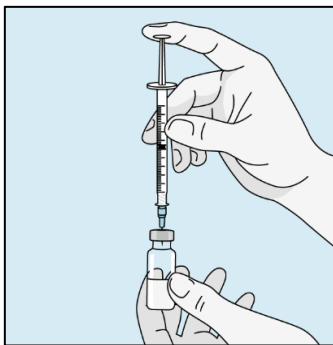
### Bulevirtidi on valmista injektoitavaksi

Kunnolla sekoittunut bulevirtidiliuos on kirkasta. Tärkeää! Kokonaan liuenneen bulevirtidiliuoksen on oltava kirkasta, eikä siinä saa olla vaahtoa.

Jos bulevirtidiliuos näyttää vaahtoavalta tai kellertävältä, anna sen liueta vielä hetki.

Jos liuoksessa on kuplia, napauttele injektiopulloa varovasti, kunnes kuplat häviävät.

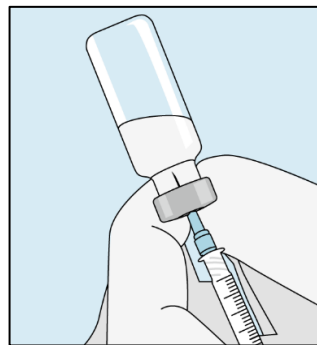
Jos bulevirtidiliuoksessa näkyy hiukkasia, kun kuiva-aine on liennut veteen (kokonaan), älä käytä kyseistä pulloa. Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin, josta sait lääkkeen.



**3A**

### Työnnä neula injektiopulloon

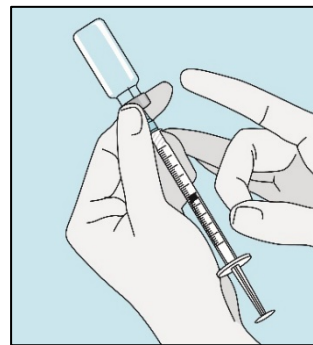
Tartu ruiskuun. Työnnä neula nestemäistä bulevirtidiä sisältävään injektiopulloon.



**3B**

### Vedä bulevirtidiä ruiskuun

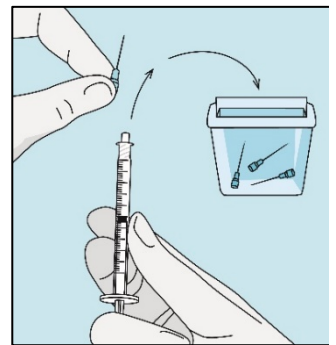
Käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin. Varmista, että neulankärki on aina bulevirtidiliuoksen pinnan alla, jotta ruiskuun ei pääse ilmakuplia. Vedä mäntää hitaasti taaksepäin ja ota



**3C**

### Viimeistele käyttövalmiiksi saattaminen

Napauta ruiskua varovasti ja työnnä/vedä mäntää hieman, jotta ylimääräinen ilma ja kuplat poistuvat ruiskusta. Jotta ruiskuun tulisi varmasti 1,0 cm<sup>3</sup>/ml bulevirtidiä, voit joutua vetämään mäntää hieman yli



**3D**

### Vaihda neula ja hävitä käytetty neula

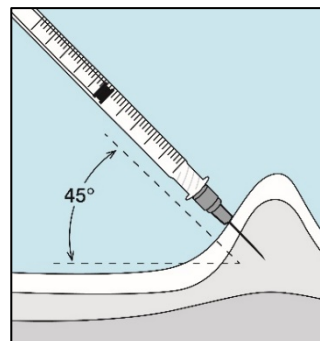
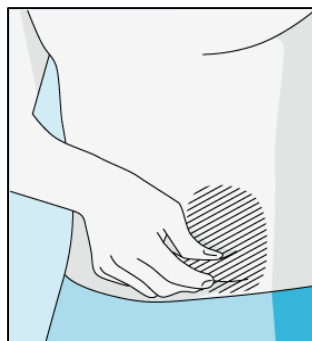
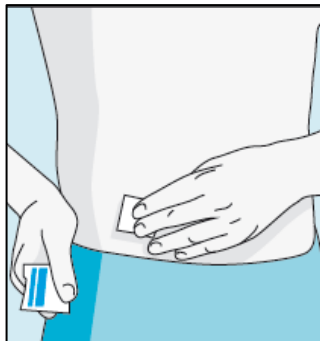
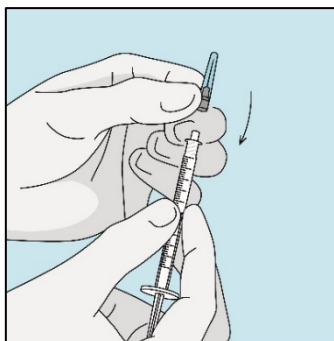
Irrota pidempi neula ruiskusta ja hävitä se asianmukaisesti, jotta se ei vahingoita ketään.

**Tärkeää!** Älä laita muovisuojusta takaisin neulan päälle.

ruiskuun 1,0 cm<sup>3</sup>/ml  
bulevirtidiä.

1,0 cm<sup>3</sup>/ml:n  
asteikkoviivan.

Irrota neula ja ruisku  
injektiopullosta  
varovasti.



**3E**

**Kiinnitä ruiskuun  
injektioneula**

Laita ruiskuun  
lyhyempi neula.

**Tärkeää!** Varmista,  
että suojuksellinen  
neula on tiiviisti kiinni  
ruiskussa: paina sitä  
hieman alaspäin ja  
käännä sitä  
myötäpäivään.

Ota suojus pois.

**3F**

**Valitse  
injektiokohta**

Valitse injektioon eri  
kohta kuin se, johon  
injektoit lääkkeen  
viimeksi. Puhdista  
injektiokohta  
käyttämättömällä  
alkoholipitoisella  
desinfiointilapulla.  
Aloita keskeltä, paina  
hieman ja puhdista  
kohta pyörivin ja  
ulospäin  
suuntautuvien liikkein.

**Tärkeää!** Anna  
kohdan kuivua hetki.

Valmiste  
bulevirtidi-  
injektiopullo.  
Puhdista bulevirtidi-  
injektiopullon tulppa  
uudestaan uudella  
alkoholipitoisella  
desinfiointilapulla.

Anna tulpan kuivua  
hetki.

**3G**

**Valmistele  
injektiokohta**

Purista sormiesi  
väliin ihopoimu  
injektiokohdasta.

**3H**

**Injektoi bulevirtidi**

Pistä neula ihoon 45  
asteen kulmassa.  
Neula tulee työntää  
ihon alle lähes koko  
pituudeltaan.

Työnnä mäntää  
hitaasti sisään  
loppuun asti ja  
injektoi bulevirtidi.

Vedä neula ulos  
ihosta.

Irrota neula ruiskusta  
ja hävitä se ja ruisku  
asianmukaisesti, jotta  
ne eivät vahingoita  
ketään (ks. kohta 3D).

#### **Liite IV**

#### **Euroopan lääkeviraston päätelmät ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä**

## **Euroopan lääkeviraston päätelmät**

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltävään hakemuksen lääkevalmistekomitea katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan myöntämistä. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).