

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

HEPCLUDEX 2 mg stungulyfsstofn, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur búlevirtíð asetat sem jafngildir 2 mg af búlevirtíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn).

Stofninn er hvítur eða beinhvítur.

Eftir blöndun er lausnin með sýrustig sem nemur u.þ.b. 9,0 og osmólalstyrk sem nemur u.þ.b. 300 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Hepcludex er ætlað til meðferðar við sýkingu af völdum langvinnar lifrabólgu með delta veiru (HDV) í blóðvökva (eða sermi) hjá HDV-RNA jákvæðum fullorðnum einstaklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal aðeins hafin af lækni með reynslu af meðferð sjúklinga með HDV sýkingu.

#### Skammtar

Gefa skal 2 mg af búlevirtíði einu sinni á dag (á 24 klst. fresti  $\pm$  4 klst.) með inndælingu undir húð sem staklyfsmeðferð eða sem samhliða gjöf með núkleósíð-/núkleótíðhliðstæðu til meðferðar við undirliggjandi HBV sýkingu.

Sjá upplýsingar um samhliða gjöf með núkleósíð-/núkleótíðhliðstæðum til meðferðar við HBV sýkingu í kafla 4.4.

#### *Lengd meðferðar*

Ákjósanlegasta lengd meðferðar er ekki þekkt. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem klínískur ávinningur af henni kemur fram.

Íhuga skal að hætta meðferð ef HBsAg mótefnavendingu er viðhaldið (í 6 mánuði) eða ef vart verður við skort á veirufræðilegri eða lífefnafræðilegri svörun.

#### *Ef skammtar gleymast*

Ef gleymst hefur að gefa inndælingu og innan við 4 klst. hafa liðið frá áætluðum tíma þarf að gefa inndælinguna eins fljótt og auðið er. Tímasetning næstu inndælingar verður ekki reiknuð frá þeim tíma

sem þessi sérstaka inndæling var gefin heldur í samræmi við inndælingaráætlunina sem áður var ákveðin. Því er nauðsynlegt að fylgja venjulegu lyfjagjafarmynstri á ný á réttum tíma næsta dag.

Ef inndæling hefur gleymst og meira en 4 klst. hafa liðið frá áætluðum tíma skal ekki gefa skammtinn sem gleymst hefur.

Næsta inndæling fer fram í samræmi við venjulega áætlun (inndæling með ávísuðum skammti án þess að hann sé tvöfaldaður) og á réttum tíma næsta dag.

Ef inndælingin hefur óvart verið framkvæmd meira en 4 klst. eftir áætlaðan tíma þarf næsta gjöf að fara fram á venjulegan hátt (þ.e. í samræmi við upphaflegu áætlunina).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem eru > 65 ára.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar með búlevirtíði hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal náíð eftirlit með nýrnastarfsemi. Vart getur orðið við hækkun gallsalta meðan á meðferð stendur. Þar sem gallsölt skiljast út um nýru getur hækkun gallsalta verið aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh-Turcotte flokkur A). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búlevirtíðs hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búlevirtíðs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Aðeins til notkunar undir húð. Búlevirtíð má gefa með inndælingu á staði á borð við efri hluta læris eða kvið.

Veita skal sjúklingum viðeigandi þjálfun til að framkvæma inndælingu sjálfir til að lágmarka hættu á viðbrögðum á stungustað.

Sjúklingur þarf að fylgja vandlega „leiðbeiningum fyrir notanda“ sem fylgja öskjunni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### HDV og HBV arfgerð

HDV arfgerð 1 var ráðandi hjá þýði í klínískum rannsóknum. Ekki er þekkt hvort HDV eða HBV arfgerð hefur áhrif á klíníska verkun búlevirtíðs.

### Vantempraður lifrarsjúkdómur

Ekki hefur verið sýnt fram á lyfjahvörf, öryggi og verkun búlevirtíðs hjá sjúklingum með vantempraða skorpulífur. Ekki er mælt með notkun hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm.

### Samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B (HBV)

Meðhöndla skal undirliggjandi HBV sýkingu samtímis í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð. Í klínískri rannsókninni á búlevirtíði, MYR202, tóku aðeins þátt sjúklingar sem sýndu teikn um virka lifrabólgu þrátt fyrir meðferð með núkleósíð-/núkleótíðhliðstæðu; tenófóvír tvísóproxíl fúmarat var gefið samhliða búlevirtíði. Mælt er með nánu eftirliti með HBV-DNA gildum.

### Versnun lifrabólgu eftir að meðferð er hætt

Þegar meðferð er hætt með búlevirtíði getur það leitt til endurvirkjunar HDV og HBV sýkingar og versnunar lifrabólgu. Ef meðferð er hætt skal hafa náð eftirlit með lifrarstarfsemi, þ.m.t. transamínasagildum, auk HBV DNA og HDV RNA veirumagns í blóði.

### Hækkun gallsalta

Mjög oft hefur orðið vart við einkennalausa og skammtaháða hækkun gallsalta með búlevirtíði. Þessi hækkun gengur til baka þegar meðferð er hætt. Búast má við þessu hjá flestum sjúklingum þegar tekið er mið af verkunarhætti búlevirtíðs sem blokkar flutning gallsýra frá portæðablóðrás til lifrarfrumna með óvirkjun viðtaka natríumháðs tárókólat samflutningsfjölpeptíðs (NTCP, sodium taurocholate co-transporter polypeptide). Hjá sjúklingum með vanstarfsemi nýrna getur hækkun gallsalta verið meiri.

Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif (> 48 vikur) þessarar hækkunar gallsalta fyrir tilstilli búlevirtíðs (sjá kafla 4.8).

### **Viðbrögð á íkomustað**

Búlevirtíð er ætlað til inndælingar undir húð sem getur valdið hættu á viðbrögðum á stungustað á borð við þota, roða, ertingu, kláða, sýkingu, margúl og staðbundinn verk. Líklegra er að vart verði við þessi staðbundnu viðbrögð ef inndælingin er óvart gefin á rangan stað eða ef lausninni er óvart beint í mjúkvef.

### Samhliða sýking af völdum HIV og lifrabólguveiru C:

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með samhliða sýkingu af völdum HIV eða HCV.

### Hjálparefni:

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Komið hefur í ljós *in vitro* að tiltekin lyf geta hamlað natríumháðu tárókólat samflutningsfjölpeptíði (NTCP), sem er markefni búlevirtíðs. Samhliða gjöf slíkra lyfja (t.d. súlfasalazíns, irbesartans, ezetimibs, ritonavírs og sýklósporíns A) er ekki ráðlögð.

Til varúðar þarf að viðhafa náð klínískt eftirlit þegar hvarfefni natríumháðs tárókólat samflutningsfjölpeptíðs (t.d. estrón-3-súlfat, flúvastatín, atorvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín og skjaldkirtilshormón) eru gefin samhliða búlevirtíði. Forðast skal samhliða gjöf þessara hvarfefna þegar hægt er.

Vart varð við hemlandi áhrif búlevirtíðs á OATP1B1/3 flutningsefni *in vitro*, en þó aðeins við þéttni sem nam  $\geq 0,5 \mu\text{M}$  sem næst aðeins *in vivo* eftir gjöf stórra skammta af búlevirtíði (10 mg undir húð). Klínískt vægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Til varúðar þarf að viðhafa náð klínískt eftirlit þegar

OATP1B1/3 hvarfefni (t.d. atorvastatín, bósentan, dósetaxel, fexófenadín, glekaprevír, glýbúríð (glíbenklamíð), grasóprevír, nateglínið, paklítaxel, parítaprevír, pitavastatín, pravastatín, repaglíníð, rosuvastatín, símeprevír, símvastatín, olmesartan, telmisartan, valsartan, voxilaprevír) eru gefin samhliða. Forðast skal samhliða gjöf þessara hvarfefna þegar hægt er.

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum sýndi samhliða gjöf tenófóvírs og búlevirtíðs engin áhrif á lyfjahvörf tenófóvírs.

Ekki varð vart við nein hemlandi áhrif búlevirtíðs á CYP *in vitro* við klínískt marktæka þéttni. Í klínískri rannsókn varð hins vegar vart við u.þ.b. 40 % aukningu á margfeldismeðaltali AUC<sub>2-4 h</sub> hlutagilda fyrir mídasólum sem gefið var samhliða (CYP3A4 hvarfefni) stórum samsettu skömmtum af búlevirtíði (10 mg) og tenófóvíri (245 mg), en ekki varð vart við nein veruleg áhrif á AUC<sub>2-4 h</sub> hvað varðar mídasólum þegar tenófóvír var gefið eitt og sér. Til varúðar þarf að viðhafa náð klínískt eftirlit þegar lyf með þröngan meðferðarstuðul sem eru næm CYP3A4 hvarfefni eru gefin samhliða (t.d. sýklósporín, karbamasepín, símvastatín, sírólímus og takrólímus).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun búlevirtíðs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun.

Til öryggis ætti að forðast notkun búlevirtíðs á meðgöngu og hjá konum á barneignaldri sem nota ekki getnaðarvarnir.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort búlevirtíð skilst út í brjóstamjólk. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með búlevirtíði.

##### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif búlevirtíðs á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknum varð ekki vart við nein áhrif búlevirtíðs á mökun og frjósemi hjá karldýrum eða kvendýrum.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Lyfið hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að tilkynnt hefur verið um sundl við meðferð með búlevirtíði (sjá kafla 4.8).

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Öryggissamantekt

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru hækkan gallsalta (mjög algengar) og viðbrögð á stungustað (algengar) og þær voru einkennalausar, skammtaháðar og afturkræfar (eftir að meðferð var hætt) (sjá kafla 4.4).

Algengasta alvarlega aukaverkunin var versnun lifrabólgu eftir að notkun búlevirtíðs var hætt og hún tengdist hugsanlega aukningu á veirumagni í blóði eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

## Tafla yfir aukaverkanir

Algengar og mjög algengar aukaverkanir eru skráðar hér að neðan eftir líffærakerfi og heildartíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Med DRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	
	Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )
Blóð og eitlar		Blóðleysi Rauðkyrningafjöld Hvítkornafæð Eitilfrumnafæð Daufkyrningafæð Netfrumnafæð Blóðflagnafæð
Taugakerfi		Sundl Höfuðverkur Syfja
Hjarta		Hraðtaktur
Meltingarfæri		Þaninn kviður Ógleði
Húð og undirhúð		Hörundsroði Ofsvitnun Kláði Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir Vöðvakrampar
Nýru og þvægfæri		Blóðmiga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Inflúensulík veikindi Hörundsroði á stungustað Margúll á stungustað Kláði á stungustað Húðbólga á stungustað Staðbundin viðbrögð
Rannsóknaniðurstöður	Heildarhækkun gallsalta	ALAT hækkun Hækkun amýlása ASAT hækkun Hækkun gallrauða í blóði Hækkun kreatíníns í blóði GGT hækkun Lækkun blóðrauða INR hækkun Hækkun lípasa Fækkun daufkyrninga

### Lýsing á völdum aukaverkunum:

#### ALAT hækkunir

Oftast var tilkynnt um ALAT hækkunir eftir að meðferð var hætt og þær tengjast hugsanlega versnun lifrabólgu eftir að meðferð með veirulyfjum er hætt.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun hjá mönnum með búlevirtíði. Ef ofskömmun á sér stað þarf að fylgjast með sjúklingi með tilliti til vísbendinga um eiturvekanir og veita stuðningsmeðferð eftir þörfum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: veirulyf til altækrar notkunar, önnur veirulyf. ATC-flokkur: J05AX28

#### Verkunarháttur

Búlevirtíð blokkar aðgang HBV og HDV að lifrarfrumum með því að bindast og óvirkja natríumháð tárókólat samflutningsfjólpeptíð, sem er flutningsefni gallsalta í lifur og megin viðtaki hvað varðar aðgengi HBV/HDV.

#### Verkun og öryggi

Klínísk verkun og öryggi búlevirtíðs voru rannsökuð í tveimur 2. stigs rannsóknum. Sjúklingar með langvinna HDV sýkingu og virka lifrabólgu tóku þátt. Í báðum rannsóknum samanstóð þýði að mestu af hvítum einstaklingum og HDV arfgerð 1 var ráðandi.

#### *MYR 202 rannsóknin*

Í opinni, fjölsetra og slembiraðaðri 2. stigs klínískri rannsókn var lagt mat á verkun og öryggi þriggja skammta af búlevirtíði (2 mg/dag, 5 mg/dag og 10 mg/dag) í 24 vikur hjá sjúklingum sem voru með langvinna lifrabólgu D ásamt skorpulifur eða sem ekki höfðu hlotið ávinning af fyrri meðferð með interferónum, eða sem ekki máttu fá slíka meðferð (þ.m.t. saga um óþol gagnvart interferónum). Þátttakendur í rannsókninni fengu ýmist daglega inndælingu undir húð með búlevirtíði sem nam 2 mg/dag, 5 mg/dag eða 10 mg/dag auk tenófóvírs (töflur), eða tenófóvír eitt og sér í 24 vikur. 50 % þátttakenda í rannsókninni voru með skorpulifur í upphafi. Þátttakendur voru með tempraðan lifrarsjúkdóm, meðalaldurinn var 40,2 (9,5) ár, 66,9 % voru karlkyns, 85,6 % voru hvítir, 13,6 % af asískum uppruna og 0,8 % svartir. Sjúklingar voru með virka lifrabólgu og meðal ALAT gildi sem námu 115 (79,5) ein./l. Sjúklingar með HIV og virka HCV sýkingu fengu ekki að taka þátt. Upphafsupplýsingar voru sambærilegar í báðum meðferðarörmum. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var ógreinanlegt HDV RNA eða minnkun sem nam  $\geq 2\log_{10}$  frá upphafi fram í viku 24.

Í töflunni hér að neðan eru teknar saman verkunarniðurstöður hjá þýði samkvæmt meðferðaráætlun í 24. viku:

<b>HDV RNA svörun</b>	<b>Armur A: (n = 28) 2 mg búlevirtíð + TDF</b>	<b>Armur B: (n = 32) 5 mg búlevirtíð + TDF</b>	<b>Armur C: (n = 30) 10 mg búlevirtíð + TDF</b>	<b>Armur D: (n = 28) TDF</b>
<b>Sjúklingar með ógreinanlegt HDV RNA eða minnkun sem nam <math>\geq 2\log_{10}</math> frá upphafi fram í 24. viku,</b>	53,6 %*	50,0 %*	76,7 %*	3,6 %
<b>Sjúklingar með ógreinanlegt HDV RNA eða minnkun sem nam <math>&gt; 2\log_{10}</math> og eðlilegt ALAT í 24. viku</b>	21,4 %*	28,1 %*	36,7 %*	0,0 %
<b>Sjúklingar með ALAT stöðlun</b>	42,9 %*	50,0 %*	40,0 %*	7,1 %

\*p-gildi  $\leq 0,05$  TDF=tenófovír tvísóproxíl fúmarat

ALAT gildi  $\leq 31$  ein./l hjá konum og  $\leq 41$  ein./l hjá körlum voru talin eðlileg

Í þessari rannsókn mynduðu 25 þátttakendur lyfjamótefni. Ekki varð vart við neinar vísbendingar um áhrif þessara lyfjamótefna á lyfjahvörf eða verkun Hepcludex.

#### *MYR 203 rannsóknin*

Í rannsókn 203 voru alls 15 sjúklingar meðhöndlaðir með búlevirtíði sem nam 2 mg daglega í 48 vikur. Í þessu takmarkaða gagnamengi voru upplýsingar um verkun og öryggi ekki verulega frábrugðnar því sem kom fram fyrir sjúklinga sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur. Veirufræðilegt bakslag kom fram hjá tveimur einstaklingum, hugsanlega vegna skorts á meðferðarfylgni.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Hepcludex hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sýkingu af völdum langvinnrar lifrabólgu D (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvarfaeiginleikum búlevirtíðs var lýst eftir gjöf í bláæð og undir húð. Útsetning fyrir búlevirtíði jókst án samræmis en úthreinsun og dreifingarrúmmál minnkuðu eftir því sem skammtar voru auknir.

#### Dreifing

Áætlað dreifingarrúmmál er minna en heildarmagn vatns í líkamanum. Próteinbinding í blóðvökva er mikil *in vitro* og  $> 99$  % búlevirtíðs eru bundin próteinum í blóðvökva.



## Umbrot

Engin rannsókn var framkvæmd á umbrotum hvað varðar búlevirtíð. Búlevirtíð er línulegt peptíð sem felur í sér L-amínósýrur og búist er við að það brotni niður í minni peptíð og stakar amínósýrur. Ekki er búist við neinum virkum umbrotsefnum.

Byggt á niðurstöðum *in vitro* rannsókna á milliverkunum hamlaði búlevirtíð ekki CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4.

Ekki varð vart við neina *in vitro* virkjun CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4 fyrir tilstilli búlevirtíðs.

Byggt á *in vitro* rannsóknum er ekki búist við neinum klínískt marktækum milliverkunum hvað varðar algengustu útlæðisferjurnar (efflux transporters) (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 og MATE2K) og upptökufurjurnar (uptake transporters) (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 og OCT2). Vart varð við sértæka milliverkun *in vitro* í tengslum við flutningspólýpeptíð lífrænna anjóna, OATP1B1 og OATP1B3, og voru IC<sub>50</sub> gildin 0,5 og 8,7 µM í þessari sömu röð.

## Brotthvarf

Enginn útskilnaður búlevirtíðs kom fram í þvagi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Brotthvarf með bindingu við markefni (NTCP) er talin vera megin leiðin. Bæði dró úr dreifingu og brotthvarfi eftir marga skammta samanborið við áætluð gildi eftir fyrsta skammtinn. Uppsöfnunarhlutföll fyrir 2 mg skammt hvað varðar C<sub>max</sub> og AUC gildi voru u.þ.b. 2-föld. Talið er að jafnvægi náist á fyrstu vikum gjafar. Eftir að hámarksgildum er náð lækkuðu blóðvökvagildi með t<sub>1/2</sub> sem nam 4-7 klst.

## Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar með búlevirtíði hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

## Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar með búlevirtíði hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

## Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga sem eru eldri en 65 ára.

## Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga sem eru yngri en 18 ára.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta, og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Engar rannsóknir voru framkvæmdar á eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum vegna eðlis og verkunarháttar lyfsins.

Rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu var framkvæmd hjá rottum og hún sýndi engar eiturverkanir í tengslum við búlevirtíð.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Vatnsfrítt natríumkarbónat  
Natríumvetniskarbónat  
Mannitól  
Saltsýra (til pH aðlögunar)  
Natríumhýdroxíð (til pH aðlögunar)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

1 ár.

Fyrir blöndun má geyma lyfið í kæli (2 °C-8 °C) í allt að 3 mánuði.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun eftir blöndun í 2 klst. við stofuhita (allt að 25 °C). Frá örverufræðilegu sjónarhorni er mælt með að nota lyfið tafarlaust.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í frysti (-20 °C). Til varnar gegn ljósi skal geyma hettuglösín í ytri öskjunni. Geymið allt að þrjú mánuði í kæli (2 °C-8 °C) (sjá kafla 6.3) og frystið ekki aftur.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri með gúmmítappa úr brómóbútyli, innsiglað með smelluloki (ál með plastskífu)

Pakkningastærð með 30 hettuglösum.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas er aðeins einnota og fleygja þarf umfram magni af ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt. Afhenda skal sjúklingi vatn fyrir stungulyf, sprautur, sprautunálar og sprittþurrkur.

#### Notkunarleiðbeiningar

Taka skal hettuglasið með búlevirtíði úr kæli stuttu áður en inndæling er framkvæmd og fjarlægja þarf bláa smellulokið. Taka skal einnota sprautu og festa sprautunálina (25 mm, 25G) á sprautuna til þess að hægt sé að draga 1 ml af vatni fyrir stungulyf upp í sprautuna. Síðan skal stinga sprautunálinni á sprautunni sem inniheldur vatn fyrir stungulyf í hettuglasið með búlevirtíði gegnum gúmmítappann. Síðan er vatni fyrir stungulyf sprautað úr sprautunni í hettuglasið með búlevirtíði og hettuglasinu með búlevirtíði sveiflað varlega þar til tær lausn kemur fram. Draga þarf allt innihald hettuglassins með búlevirtíði aftur upp í sömu sprautuna með 25 mm, 25 G sprautunálinni. Síðan þarf að losa sprautunálina af sprautunni og festa sérstaka nál (13 mm, 26 eða 27G) til inndælingar undir húð á sprautuna og fjarlægja loftbólur sem eftir eru í sprautunni áður en inndælingin fer fram. Síðan er búlevirtíð lausnin gefin með inndælingu undir húð.

#### Förgun lyfs og aukabúnaðar

Meðhöndla skal alla hluta/úrgang í samræmi við gildandi reglur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Myr GmbH  
Hessenring 89  
61348 Bad Homburg/Þýskaland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1446/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef MYR GmbH (<http://myr-pharma.com/>).

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **ÁÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR  
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Lyocontract GmbH  
Pulverwiese 1  
38871 Ilsenburg  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14a(4) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Gagnasöfnun frá þátttöku í MYR-HDV skránni	-
MYR204 - Opin, fjölsetra og slembiröðuð 2b. stigs klínísk rannsókn til að meta verkun og öryggi búlevirtíðs ásamt pegýleruðu interferón alfa-2a hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu af delta gerð	28. febrúar 2023
MYR301 - Opin, fjölsetra og slembiröðuð 3. stigs klínísk rannsókn til að meta verkun og öryggi búlevirtíðs hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu af delta gerð	28. febrúar 2025

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

HEPCLUDEX 2 mg stungulyfsstofn, lausn  
búlevirtíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af búlevirtíði (sem asetat).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt natríumkarbónat, natríumvetniskarbónat, mannitól, saltsýra og natríumhýdroxíð.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn  
30 einnota hettuglös

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð eftir blöndun.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í frysti. Til varnar gegn ljósi skal geyma hettuglösina í ytri öskjunni. Geymið allt að þrjá mánuði í kæli og frystið ekki aftur.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1446/001

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

HEPCLUDEX

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁLETRUN HETTUGLASS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

HEPCLUDEX 2 mg stungulyfsstofn  
búlevirtíð  
Til notkunar undir húð eftir blöndun

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2 mg

**6. ANNAÐ**

Geymið í kæli í allt að þrjá mánuði.

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Hepcludex 2 mg stungulyfsstofn, lausn búlevirtíð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**

1. Upplýsingar um Hepcludex og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hepcludex
3. Hvernig nota á Hepcludex
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hepcludex
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Þrepskiptar leiðbeiningar varðandi inndælingu

### **1. Upplýsingar um Hepcludex og við hverju það er notað**

#### **Upplýsingar um Hepcludex**

Hepcludex inniheldur virka efnið búlevirtíð sem er veirulyf.

#### **Við hverju Hepcludex er notað**

Hepcludex er notað til að meðhöndla sýkingu af völdum langvarandi (langvinna) lifrabólgu með delta veiru (HDV) hjá fullorðnum með tempraðan lifrarsjúkdóm (þegar lifrin vinnur enn ekki nægilega vel). Sýking af völdum lifrabólgu með delta veiru veldur bólgu í lifrinni.

#### **Hvernig Hepcludex virkar**

HDV nýtir tiltekið prótein í lifrarfrumum til þess að komast inn í frumurnar. Búlevirtíð, sem er virka efnið í lyfinu, blokkar próteinið og kemur þannig í veg fyrir að HDV komist inn í lifrarfrumur. Þetta dregur úr dreifingu HDV í lifur og minnkar bólgu.

### **2. Áður en byrjað er að nota Hepcludex**

#### **Ekki má nota Hepcludex:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir búlevirtíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef eitthvað er óljóst skaltu ræða við lækninn áður en lyfið er notað.

#### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Ekki hætta meðferðinni með Hepcludex nema læknirinn ráðleggi slíkt. Ef meðferðinni er hætt getur sýkingin endurvirkjast og sjúkdómurinn versnað.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Hepcludex er notað:

- Ef lifrin virkar ekki nægilega vel. Ekki er vitað hversu vel Hepcludex virkar við slíkar aðstæður; ef lifrin virkar ekki vel er ekki mælt með notkun Hepcludex.
- Ef þú ert með nýrnasjúkdóm eða ef próf hafa sýnt fram á nýrnakvilla. Áður en meðferð fer fram og meðan á henni stendur pantar lækningur hugsanlega blóðrannsóknir til að athuga hversu vel nýrun virka;
- Ef þú ert með HIV sýkingu eða lifrabólgu C. Ekki er vitað hversu vel Hepcludex virkar við þessar aðstæður; lækningur pantar hugsanlega blóðrannsóknir til að athuga stöðu sýkingar af völdum HIV eða lifrabólgu C.
- Ef vart verður við viðbrögð á borð við þota, roða, ertingu, mar, kláða, sýkingu eða verki á stungustað. Lyfið er gefið með inndælingu undir húð.
- Ef vart verður við hækkun gallsýra í blóðinu. Hepcludex hækkar gildi gallsýra í blóðinu en ekki er vitað um langtímaáhrif hækkunar gallsýra.

### **Börn og unglingar**

Börn og unglingar yngri en 18 ára ættu ekki að fá meðferð með Hepcludex.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Hepcludex**

Látið lækningur vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta aukið aukaverkanir af völdum Hepcludex og ekki skal nota þau samtímis. Þess vegna skal láta lækningur vita ef einhver þessara lyfja eru notuð:

- sýklósporín, lyf sem bæli ónæmiskerfið;
- ezetimib, notað til að meðhöndla hátt kólesteról í blóði;
- irbesartan, notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting og hjartasjúkdóma;
- ritonavír, notað til að meðhöndla HIV sýkingu;
- súlfasalazín, notað til að meðhöndla iktsýki, sáraristilbólgu og Crohns sjúkdóm.

Sum lyf geta aukið eða minnkað áhrif Hepcludex þegar þau eru tekin samtímis. Í sumum tilfellum getur þurft að framkvæma tiltekin próf eða lækningur gæti þurft að breyta skammtinum eða hafa reglulega eftirlit með þér:

- krabbameinsmeðferðir (t.d. dasatinib, dósetaxel, ibrutinib, paklítaxel);
- andhistamín sem notuð eru við ofnæmi (t.d. ebastín, fexófenadín);
- ónæmislyf (t.d. everólímus, sírólímus, takrólímus);
- lyf til meðferðar við lifrabólgu C og HIV (t.d. darúnávír, glekaprevír, grasóprevír, indinávír, maravírok, parítaprevír, sakínávír, símeprevír, típranávír, voxilaprevír);
- lyf við sykursýki (t.d. glíbenklamíð, nateglíníð, repaglíníð);
- lyf við rístruflunum (t.d., avanafíl, síldenafíl, vardenafíl);
- lyf notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting og hjartasjúkdóma (t.d. olmesartan, telmisartan, valsartan);
- statín, lyf sem notuð eru við háu kólesteróli í blóði (t.d. atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, pítavastatín, pravastatín, rosuvastatín, símvastatín);
- skjaldkirtilshormón sem notuð eru til að meðhöndla skjaldkirtilskvilla;
- alfentaníl, lyf sem inniheldur ópíóíða og er notað til að meðhöndla slæma verki;
- bósentan, notað við háþrýstingi í lungnaslagæðum;
- búspirón, kvíðalyf;
- búdesóníð, notað við astma og langvinnri lungnateppu;
- kónívaptan og tolvaptan, notuð til að meðhöndla blóðnatríumlækkun (lág natríumgildi);
- darifenasín, notað til að meðhöndla þvagleka;

- drónedarón, hjartalyf við taktrufunum;
- eletriptan, notað við mígrenihöfuðverkjum;
- eplerenón, notað við háum blóðþrýstingi;
- estrón-3-súlfat, hormónalyf vegna tíðahvarfa;
- felódipín og nísoldipín (hjartalyf);
- lómítapíð, notað við háu kólesteróli í blóði;
- lúrasídón og quetíapín, geðrofslyf við geðtruflunum;
- mídasólám og tríasólám, lyf til að meðhöndla svefnleysi (skort á getu til svefns) og til deyfingar (til að koma í veg fyrir verki við skurðaðgerð);
- naloxegól, notað til að meðhöndla ávanabindingu við lyf sem innihalda ópíóíða og notuð eru við slæmum verkjum;
- tíkagrelor, segavarnarlyf til að koma í veg fyrir blóðstorknun.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Þú skalt ekki nota lyfið nema læknirinn hafi gefið sérstök fyrirmæli um það.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð skaltu ekki taka lyfið nema þú notir örugga getnaðarvörn.

Ræddu við læknum um hvort rétt sé að gefa barni brjóst meðan á töku Hepcludex stendur. Ekki er þekkt hvort Hepcludex getur borist í brjóstamjólk. Því þarf að ákveða hvort hætta eigi brjóstgjöf eða notkun Hepcludex.

### **Akstur og notkun véla**

Sundl og þreyta eru aukaverkanir sem kunna að skerða hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðfærðu þig við læknum ef þú hefur áhyggjur.

### **Natríummagn**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Hepcludex**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

### **Skömmtnun**

Ráðlagður skammtur er 2 mg einu sinni á dag með inndælingu undir húð (rétt undir húðinni). Læknirinn mun láta þig vita hversu lengi þú átt að nota lyfið.

Læknirinn og hjúkrunarfræðingur munu sýna þér hvernig á að undirbúa og sprauta Hepcludex. Aftast í þessum fylgiseðli er að finna þrepskiptar leiðbeiningar varðandi inndælingu til að auðvelda þér að sprauta lyfinu sjálf/ur (sjá kafla 7).

### **Ef tekinn er stærri skammtur Hepcludex en mælt er fyrir um**

Venjulegur skammtur er 2 mg (1 hettuglas) á dag. Ef þú telur að þú hafir tekið meira en mælt er fyrir um skaltu láta læknum vita tafarlaust.

### **Ef gleymist að taka Hepcludex**

Ef innan við 4 klst. hafa liðið síðan skammturinn af Hepcludex gleymdist skaltu taka skammtinn sem gleymdist um leið og unnt er og taka næsta áætlaða skammt á venjulegum tíma.

Ef meira en 4 klst. hafa liðið síðan skammturinn af Hepcludex gleymdist skaltu **ekki** taka skammtinn sem gleymdist. Taktu næsta skammt daginn eftir, á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Láttu læknum vita ef skammtur hefur gleymst af Hepcludex.

### **Ekki hætta að taka Hepcludex án þess að ræða við lækinn**

Ef þú vilt ekki halda áfram að taka Hepcludex skaltu ræða við lækinn áður en þú hættir meðferðinni. Ef meðferðinni er hætt getur sýkingin endurvirkjast og sjúkdómurinn versnað. Láttu lækinn vita tafarlaust ef vart verður við breytingar á einkennum eftir að meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Hepcludex.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita ef einhverjar aðrar aukaverkanir koma fram eða ef vart verður við aukaverkanir sem ekki eru taldar upp í fylgiseðlinum.

Eftirfarandi aukaverkun er **mjög algeng** (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hækkuð gildi gallsýra í blóðinu.

Eftirfarandi aukaverkanir eru **algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- sundl
- ógleði
- þreyta
- syfja
- hraðari hjartsláttur en venjulega (hraðtaktur)
- flensulík veikindi
- þaninn kviður (magi)
- kláði
- liðverkir
- vöðvakrampar
- viðbrögð á stungustað sem kunna m.a. að vera þroti, roði, erting, mar, kláði, sýking eða verkir
- óhófleg og óstjórnleg svitamyndun
- blóð í þvagi
- roði í húð
- útbrot.

*Blóðrannsóknir kunna einnig að sýna eftirfarandi:*

- Hækkun lifrarensíma og gallrauða í blóðinu. Slík gildi hækka yfirleitt við flesta sjúkdóma sem skaða lifur;
- Fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi);
- Fækkun óþroskaðra rauðra blóðfrumna (netfrumur);
- Fækkun hvítra blóðfrumna (rauðkyrningar, eitifrumur, daufkyrningar) eða blóðflagna í blóðinu;
- Lækkun blóðrauðagilda í blóðinu;
- Lækkun gildi amýlasa og lípasa í blóðinu (merki um hugsanlegan skaða í brisi);
- Hækkun INR-gildis (international normalised ratio) varðandi blóðstorknun (sem eykur hættu á blæðingu og mari);
- Hækkuð gildi kreatínins í blóðinu (merki um nýrnaskaða).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint



samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Hepcludex

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í frysti (–20 °C). Til varnar gegn ljósi skal geyma hettuglösinn í ytri öskjunni. Geymið allt að þrjú mánuði í kæli (2 °C–8 °C) og frystið ekki aftur.

Nota skal blandaða lausn tafarlaust. Ef það er ekki hægt má hins vegar geyma hana í allt að 2 klst. við allt að 25 °C hita.

Ekki má skola lyfjum eða notuðum nálum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum og notuðum nálum sem hætt er að nota.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hepcludex inniheldur

Virka innihaldsefnið er búlevirtíð 2 mg. Hvert hettuglas inniheldur búlevirtíð asetat sem jafngildir 2 mg af búlevirtíði.

Önnur innihaldsefni eru: vatnsfrítt natriumkarbónat, natriumvetniskarbónat, mannítól, saltsýra, natriumhýdroxíð.

### Lýsing á útliti Hepcludex og pakkningastærðir

Búlevirtíð er stungulyfsstofn, lausn og kemur fyrir sem hvítt eða beinhvítt duft. Hver askja inniheldur 30 staka skammta.

### Markaðsleyfishafi

MYR GmbH  
Hessenring 89  
61348 Bad Homburg  
Þýskaland

### Framleiðandi

LYOCONTRACT GmbH  
Pulverwiese 1  
38871 Ilsenburg  
Þýskaland

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>..**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

## Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is/>). Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

<----->

<Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:>

## 7. Prepskiptar leiðbeiningar varðandi inndælingu

Áður en Hepcludex er notað þarf að lesa kafla 1 – 6 í þessum fylgiseðli.

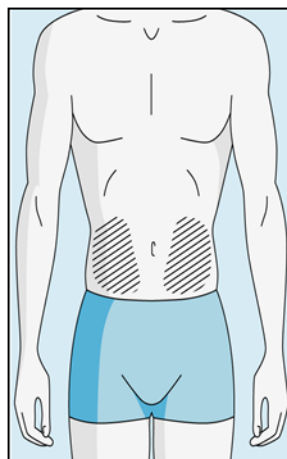
Áður en meðferð er hafin með lyfinu heima við mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn sýna þér hvernig skuli undirbúa og sprauta Hepcludex. Þessar leiðbeiningar sýna hvernig sprauta má sjálfa/n sig með lyfinu. Ræddu við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst, ef spurningar vakna eða ef þörf er á frekar upplýsingum eða aðstoð. Taktu þér nægan tíma til að undirbúa og sprauta Hepcludex á vandlegan hátt.

### Stungustaðir

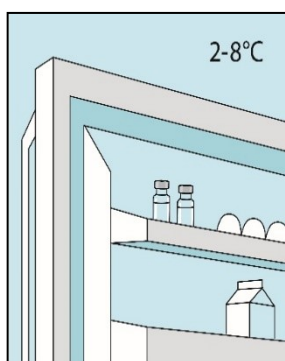
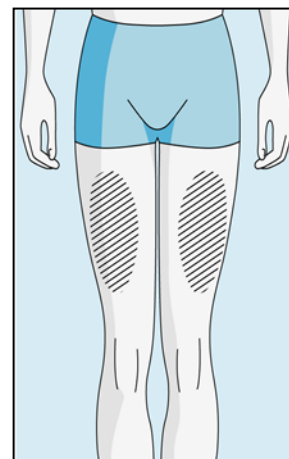
Til þess að minnka líkur á viðbrögðum á stungustað er hægt að skipta reglulega um staðinn þar sem búlevirtíði er sprautað.

**Ekki sprauta** búlevirtíði í eftirfarandi svæði: hné, nára, neðarlega eða innan á rasskinnum, beint í æð, kringum nafla, í örvef, mar, fæðingarblett, ör eftir skurðaðgerð, húðflúr eða brunasár, eða á staði þar sem viðbrögð hafa komið fram á stungustað.

### Kviður

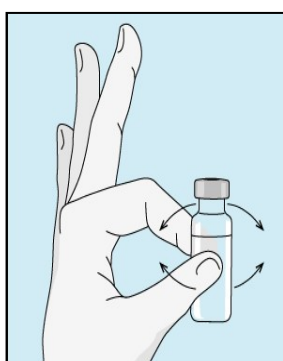


### Efri hluti læra



#### 1A Geymsla

Geymið hettuglös með búlevirtíði í upprunalegum umbúðum í kæli (2-8 °C) til þess að verja búlevirtíð gegn ljósi. Ekki má geyma hettuglösinn lengur en í 3 mánuði.



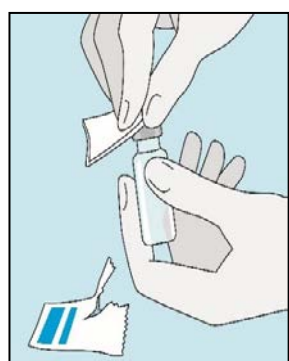
#### 1B Blöndun skammta

Notið búlevirtíð tafarlaust eftir blöndun. Eftirfarandi leiðbeiningar eru ætlaðar til að leysa upp stakan skammt.



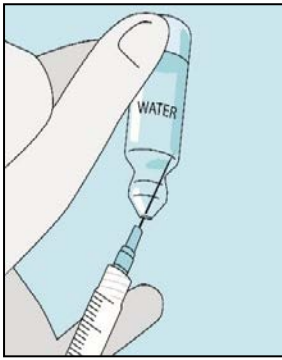
#### 1C Handþvottur

Þvoiid hendurnar vel með sápu og volgu vatni og þurrkið þær með hreinu handklæði. Þegar hendurnar eru orðnar hreinar **skal ekki** snerta aðra fleti en lyfið, búnað sem því tengist og svæðið kringum stungustaðinn.



#### 1D Hreint hettuglas

Strjúkið efsta hluta hettuglassins með nýrri sprittþurrku og láta þorna. Ef gúmmíhlutinn efst á því er snertur eftir að hann er hreinsaður skal hreinsa hann aftur með nýrri sprittþurrku.



**2A**  
**Sæft vatn dregið upp**

Takið upp sprautuna og setjið lengri nálina á hana.

**Mikilvægt!** Gangið úr skugga um að nálina með lokinu sé vel fest með því að þrýsta henni örlítið niður og snúa henni réttisælís um leið.

Togið plastlokið af.

Opnið vatn fyrir stungulyf. Setjið nálina í hettuglasið og snúið hettuglasinu með vatninu varlega á hvolf. Gangið úr skugga um að oddurinn á nálinni sé alltaf undir vatnsyfirborðinu, til að koma í veg fyrir að loftbólur komist inn í sprautuna.

Togið bulluna varlega til baka til að fá 1,0 ml af sæfðu vatni inn í sprautuna. Fjarlægið nálina og sprautuna varlega úr hettuglasinu.

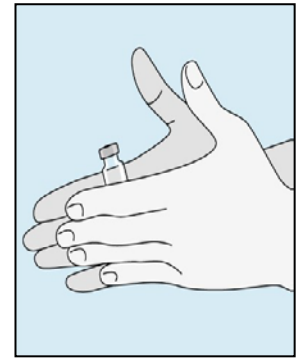


**2B**  
**Vatni sprautað í duftið**

Sláið varlega á hettuglasið með búlevirtíði til að losa um duftið.

Setjið nálina með sæfða vatninu á ská í hettuglasið með búlevirtíði.

Sprautið sæfða vatninu hægt svo það renni niður hlið hettuglassins og í búlevirtíð duftið.



**2C**  
**Búlevirtíð blandað varlega**

Sláið varlega á hettuglasið með búlevirtíði með fingurgómunum í 10 sekúndur til þess að duftið byrji að leysast upp. Rúllið síðan hettuglasinu með búlevirtíði varlega á milli handanna til að tryggja að lyfið blandist vel. Gangið úr skugga um að búlevirtíð duftið loði ekki við hliðar hettuglassins.

**Mikilvægt!** Ekki má hrista hettuglasið með búlevirtíði. Þegar lyfið er hrist freyðir það og tekur mun lengri tíma að leysast upp.



**2D**

**Skodið búlevirtíð**

Leggið glasið til hliðar þegar duftið byrjar að leysast upp til að leyfa því að leysast algjörlega upp. Eftir að slegið hefur verið létt á hettuglasið gæti það tekið allt að 3 mínútur að leysast upp.



**2E**

**Búlevirtíð reiðubúið til inndælingar**

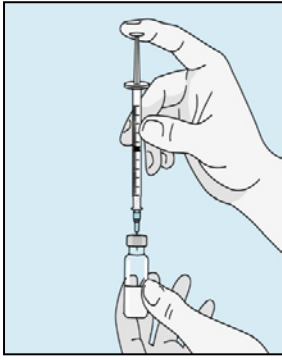
Þegar búlevirtíð er fullkomlega uppleyst á lausnin að vera tær.

**Mikilvægt!** Fullkomlega uppleyst búlevirtíð lausn á að vera tær og án froðu.

Ef búlevirtíð lausnin virðist freyða eða er gulleit skal gefa henni lengri tíma til að leysast upp.

Ef vart verður við loftbólur skal slá létt á hettuglasið þar til þær hverfa.

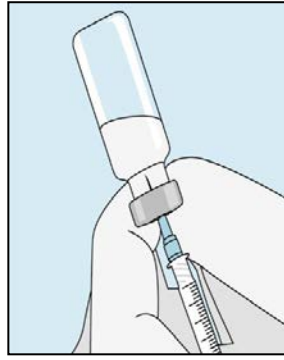
Ef vart verður við einhverjar agnir í búlevirtíð lausninni þegar hún er (algjörlega) leyst upp skal ekki nota þetta hettuglas. Hafið samband við lækinn eða lyfjafræðinginn sem afhenti það.



**3A**  
**Nálin sett í hettuglasið**

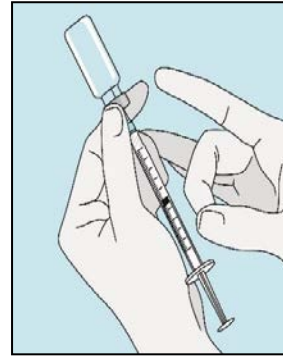
Takið sprautuna upp.

Stingið nálinni í hettuglasið með uppleystu búlevirtíði.



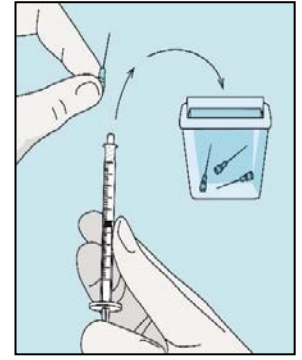
**3B**  
**Búlevirtíð dregið upp**

Snúið hettuglasinu varlega á hvolf. Gangið úr skugga um að oddurinn á nálinni sé alltaf undir yfirborði búlevirtíð lausnarinnar til að koma í veg fyrir að loftbólur komist inn í sprautuna. Togið hægt í bulluna til að draga 1,0 ml af búlevirtíði í sprautuna.



**3C**  
**Undirbúningi lokið**

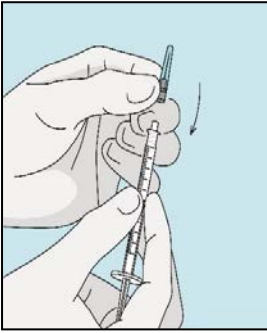
Sláið létt í sprautuna eða veltið henni og ýtið á bulluna til að fjarlægja umfram magn lofts og loftbólur. Til þess að tryggja að endanlegt magn í sprautunni sé 1,0 ml af búlevirtíð lausn getur þurft að toga bulluna aftur fyrir 1,0 ml á kvarðanum. Fjarlægið nálina og sprautuna varlega úr hettuglasinu.



**3D**  
**Skipt um nál og henni fleygt**

Fjarlægið lengri nálina af sprautunni og fargið henni á viðeigandi hátt svo engin/n hljóti skaða af.

**Mikilvægt!** Ekki má setja plastlokið aftur á nálina.



### 3E Nál fest á til inndælingar

Setjið styttri nálina á sprautuna.

**Mikilvægt!** Gangið úr skugga um að nálin með lokinu sé vel fest með því að þrýsta henni örlítið niður og snúa henni réttsælis um leið.

Togið plastlokið af.

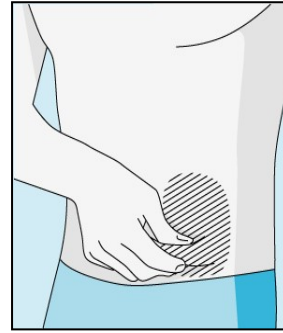


### 3F Stungustaður valinn

Veljið annan stað en fyrir síðustu inndælingu. Hreinsið stungustaðinn með nýrri sprittþurrku. Byrjið í miðjunni, beitið þrýstingi og hreinsið með hringlaga hreyfingu út á við.

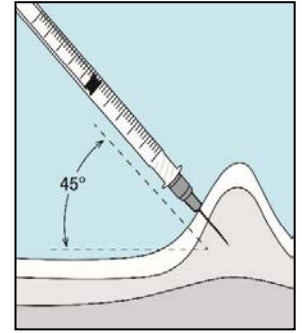
**Mikilvægt!** Látið svæðið þorna.

Undirbúið hettuglasið með búlevirtíði. Hreinsið efsta hluta hettuglassins með búlevirtíði aftur með nýrri sprittþurrku. Látið þorna.



### 3G Stungustaður undirbúinn

Klípið og haldið í húðina umhverfis stungustaðinn.



### 3H Inndæling búlevirtíðs

Stingið í húðina við 45 gráðu horn. Stingið nálinni næstum alla leið inn.

Þrýstið bullunni hægt alla leið inn til að sprauta búlevirtíði. Fjarlægið nálina úr húðinni.

Fjarlægið nálina af sprautunni og fargið hvoru tveggja á öruggan hátt svo engin/n hljóti skaða af (sjá 3D).

**VIÐAUKI IV**

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS  
MARKAÐSLEYFIS**



## Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).