

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

HEPCLUDEX 2 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder bulevirtidacetat tilsvarende 2 mg bulevirtid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).

Pulveret er hvitt til offwhite.

Etter rekonstituering, oppløsning med pH på ca. 9,0 og osmolalitet på ca. 300 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hepcludex er indikert for behandling av kronisk infeksjon med hepatitt deltavirus (HDV) hos voksne pasienter som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum), med kompensert leversykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør bare initieres av en lege med erfaring i behandling av pasienter med HDV-infeksjon.

Dosering

Bulevirtid bør administreres som 2 mg én gang daglig (hver 24 t \pm 4 t) ved subkutan injeksjon som monoterapi eller samtidig administrering med en nukleosid/nukleotid-analog for behandling av underliggende HBV-infeksjon.

Når det gjelder samtidig administrering med nukleosid/nukleotid-analoger for behandling av HBV-infeksjon, se pkt. 4.4.

Behandlingens varighet

Optimal behandlingsvarighet er ukjent. Behandlingen bør videreføres så lenge det er forbundet med en klinisk fordel.

Seponering av behandlingen bør vurderes i tilfelle vedvarende (6 måneder) HBsAg-serokonvertering eller tap av virologisk og biokjemisk respons.

Glemte doser

Hvis en injeksjon ikke er satt og det har gått mindre enn 4 timer siden det planlagte tidspunktet, må injeksjonen settes så snart som mulig. Tidspunktet for neste injeksjon vil ikke beregnes fra tidspunktet for den forsinkede injeksjonen, men i henhold til den tidligere etablerte injeksjonsplanen. Derfor er det nødvendig å gå tilbake til det vanlige administrasjonsmønsteret på planlagt tidspunkt påfølgende dag.

Hvis en injeksjon ikke er satt og det har gått mer enn 4 timer siden det planlagte tidspunktet, bør ikke dosen administreres.

Den neste injeksjonen vil settes i henhold til vanlig plan (injeksjon av foreskrevet dose uten fordobling), på planlagt tidspunkt påfølgende dag.

Hvis injeksjonen er satt ved en feiltakelse mer enn 4 timer etter planlagt tidspunkt, må neste administrasjon skje på vanlig måte (dvs. i henhold til opprinnelig plan).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter > 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen studier med bulevirtid er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye. En økning i gallealter kan oppstå under behandling. Siden gallealter utskilles via nyrene, kan en økning i gallealter være større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er påkrevd for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte-klasse A). Sikkerhet og effekt av bulevirtid hos pasienter med dekompensert cirrhose har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av bulevirtid hos pasienter yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun for subkutan bruk. Bulevirtid kan injiseres på steder slik som øvre del av låret, eller abdomen.

Passende opplæring bør gis til pasientene som skal administrere produktet selv for å minimere risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet.

Pasienten må følge bruksanvisningen som følger med i esken, nøye.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

HDV- og HBV-genotype

Det var overvekt av HDV-genotype 1 i den kliniske studiepopulasjonen. Det er ikke kjent om HDV- eller HBV-genotype har innvirkning på den kliniske effekten av bulevirtid.

Dekompensert leversykdom

Farmakokinetikk, sikkerhet og effekt av bulevirtid hos pasienter med dekompensert cirrhose har ikke blitt fastslått. Bruk hos pasienter med dekompensert leversykdom anbefales ikke.

Samtidig infeksjon med hepatitt B-virus (HBV)

Den underliggende HBV-infeksjonen bør håndteres samtidig i henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer. I den kliniske studien for bulevirtid MYR202 ble bare pasienter med tegn på aktiv hepatitt til tross for behandling med nukleosid/nukleotid-analog inkludert. Tenofoviridisoproksilfumarat ble administrert samtidig med bulevirtid. Tett overvåking av HBV-DNA-nivåer anbefales.

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

Seponering av bulevirtid-behandling kan føre til reaktivering av HDV- og HBV-infeksjon og forverring av hepatitt. Ved seponering av behandling bør leverfunksjonen inkludert transaminasenivåer samt viral belastning av HBV DNA og HDV RNA overvåkes nøye.

Økning i gallesalter

Asymptomatisk og doseavhengig økning av gallesalter i serum observeres svært ofte med bulevirtid. Denne økningen er reversibel ved seponering av behandlingen. Det kan forventes hos flertallet av pasienter med tanke på funksjonsmekanismen til bulevirtid, som ved inaktivering av NTCP-reseptoren (natriumtaurokolat-kotransportørpolypeptid) blokkerer transporten av gallesyrer fra portalblod til hepatocytter. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan økningen i gallesalter være mer uttalt.

Det finnes ingen tilgjengelige data angående langtidspåvirkning (> 48 uker) av denne økningen i gallesalter induert av bulevirtid (se pkt. 4.8).

Reaksjoner på administrasjonsstedet

Bulevirtid er ment for subkutan injeksjon som er assosiert med risiko for reaksjoner på injeksjonsstedet slik som hevelse, rødme, irritasjon, kløe, infeksjon, hematom og lokal smerte. Det er mer sannsynlig at disse lokale reaksjonene oppstår hvis injeksjonen utilsiktet settes på feil sted eller oppløsningen utilsiktet føres inn i bløtvevet.

Samtidig infeksjon med humant immunsviktvirus og hepatitt C-virus:

Det finnes ingen tilgjengelige data fra pasienter med samtidig hiv- eller HCV-infeksjon.

Hjelpestoffer:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro er det vist at visse legemidler kan hemme bulevirtid-målet natriumtaurokolat-kotransportørpolypeptid (NTCP). Samtidig administrering av slike legemidler (f.eks. sulfasalazin, irbesartan, ezetimib, ritonavir og ciklosporin A) er ikke anbefalt.

Som en forholdsregel er tett klinisk overvåking berettiget når NTCP-substrater (f.eks. østron-3-sulfat, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin og tyroideahormoner) administreres samtidig med bulevirtid. Samtidig administrering av disse substratene bør unngås når det er mulig.

In vitro ble det observert hemming av OATP1B1/3-transportører av bulevirtid, om enn bare i en konsentrasjon $\geq 0,5$ mikroM, som *in vivo* bare oppnås etter administrering av høye doser bulevirtid (10 mg subkutant). Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Som en forholdsregel er tett klinisk overvåking berettiget når OATP1B1/3-substrater (f.eks. atorvastatin, bosentan, docetaxel, feksofenadin, glekaprevir, glyburid (glibenklamid), grazoprevir, nateglinid, paklitaxel, paritaprevir, pitavastatin, pravastatin, repaglinid, rosuvastatin, simeprevir, simvastatin, olmesartan, telmisartan,

valsartan, voksilaprevir) administreres samtidig. Samtidig administrering av disse substratene bør unngås når det er mulig.

I en klinisk studie med friske individer viste samtidig administrering av tenofovir og bulevirtid ingen innvirkning på farmakokinetikken til tenofovir.

Ingen CYP-hemming av bulevirtid ble observert *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Imidlertid ble, i en klinisk studie, en økning på ca. 40 % i geometrisk middelvei av partielle AUC_{2-4t}-verdier ved samtidig administrert midazolam (CYP3A4-substrat) observert i kombinasjon med høye doser bulevirtid (10 mg) og tenofovir (245 mg). Ingen signifikant innvirkning på midazolam AUC_{2-4t} ble registrert for tenofovir alene. Som en forholdsregel er tett klinisk overvåking berettiget for samtidig administrerte legemidler som er sensitive CYP3A4-substrater (f.eks. cyklosporin, karbamazepin, simvastatin, sirolimus og takrolimus) med smal terapeutisk indeks.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av bulevirtid hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av bulevirtid under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om bulevirtid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med bulevirtid skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen humane data tilgjengelig om effekten av bulevirtid på fertilitet. I dyrestudier ble ingen effekter av bulevirtid hos hanndyr eller hunndyr når det gjelder parring og fertilitet registrert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Produktet har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at svimmelhet er rapportert under behandling med bulevirtid (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var asymptomatisk, doseavhengig og reversibel (etter seponering av behandling) økning i gallealter (svært vanlig) og reaksjoner på injeksjonsstedet (vanlig) (se pkt. 4.4).

Den hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningen var en forverring av hepatitt etter seponering av bulevirtid, eventuelt relatert til viral rebound-effekt etter seponering av behandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Vanlige og svært vanlige bivirkninger er listet opp etter organklassesystem og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

MedDRA-organklassesystem	Bivirkninger	
	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi Eosinofili Leukopeni Lymfopeni Nøytropeni Retikulocytopeni Trombocytopeni
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet Hodepine Somnolens
Hjertesykdommer		Takykardi
Gastrointestinale sykdommer		Oppblåst mage Kvalme
Hud- og underhudssykdommer		Erytem Hyperhidrose Pruritus Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue (tretthet) Influenalignende sykdom Erytem på injeksjonsstedet Hematom på injeksjonsstedet Pruritus på injeksjonsstedet Dermatitt på injeksjonsstedet Lokal reaksjon
Undersøkelser	Økt total mengde gallesalter	Økt ALAT Økt amylase Økt ASAT Økt mengde bilirubin i blod Økt mengde kreatinin i blod Økt GGT Redusert hemoglobin Økt INR Økt lipase Redusert antall nøytrofile granulocytter

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Økninger i ALAT

De fleste økninger i ALAT ble rapportert etter at behandlingen var avsluttet og kan være relatert til forverring av hepatitt etter seponering av antiviral behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data om overdosering med bulevirtid hos mennesker. Ved overdosering, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet og gis standard støttebehandling etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiviralia for systemisk bruk, andre antiviralia. ATC-kode: J05AX28

Virkningsmekanisme

Bulevirtid blokkerer hepatocyt-inngangen for HBV og HDV ved å binde til og deaktivere NTCP, en transportør for gallesalter i leveren som fungerer som en essensiell HBV/HDV-inngangsreseptor.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet av bulevirtid ble undersøkt i to fase II-studier. Pasienter med kronisk HDV-infeksjon og aktiv hepatitt ble inkludert. Populasjonen i begge studiene var hovedsakelig kaukasisk, det var overvekt av HDV-genotype 1.

MYR 202-studie

En multisenter, åpen, randomisert, klinisk fase II-studie vurderte effekten og sikkerheten av tre doser med bulevirtid (2 mg/dag, 5 mg/dag og 10 mg/dag) i 24 uker hos pasienter med kronisk hepatitt D med levercirrhose, eller med tidligere mislykket interferonbehandling, eller individer hvor en slik behandling var kontraindisert (inkludert en historie med interferonintoleranse). Deltakerne i studien fikk enten daglige subkutane injeksjoner med bulevirtid 2 mg/dag, 5 mg/dag eller 10 mg/dag i tillegg til tenofovir (tabletter), eller tenofovir alene i 24 uker. 50 % av deltakerne i studien hadde levercirrhose ved baseline. Deltakerne hadde kompensert leversykdom, gjennomsnittsalderen var 40,2 (9,5) år, 66,9 % var menn, 85,6 % var kaukasiske, 13,6 % asiater og 0,8 % mørkhudede. Pasientene hadde aktiv hepatitt med gjennomsnittlig ALAT-nivå på 115 (79,5) U/L. Pasienter med hiv og aktiv HCV-infeksjon ble ekskludert. Baseline-egenskaper var sammenlignbare mellom behandlingsarmer. Studiens primære endepunkt var ikke-påvisbar HDV RNA eller reduksjon på $\geq 2\log_{10}$ fra baseline til uke 24.

Tabellen under oppsummerer effektresultatene i mITT-populasjonen ved uke 24:

HDV RNA-respons	Arm A: (n = 28) 2 mg bulevirtid + TDF	Arm B: (n = 32) 5 mg bulevirtid + TDF	Arm C: (n = 30) 10 mg bulevirtid + TDF	Arm D: (n = 28) TDF
Pasienter med ikke-påvisbar HDV RNA eller reduksjon på $\geq 2\log_{10}$ fra baseline til uke 24,	53,6 %*	50,0 % *	76,7 %*	3,6 %
Pasienter med ikke-påvisbar HDV RNA eller reduksjon på $>2\log_{10}$ og normal ALAT ved uke 24	21,4 %*	28,1 % *	36,7 % *	0,0 %
Pasienter med ALAT-normalisering	42,9 %*	50,0 %*	40,0 %*	7,1 %

*p-verdi $\leq 0,05$ TDF=tenofovirdisoproksilfumarat

ALAT-verdier ≤ 31 U/L for kvinner og ≤ 41 U/L for menn ble vurdert som normale

I denne studien utviklet 25 deltakere anti-legemiddel-antistoffer (ADA). Ingen tegn på disse ADA-ene på farmakokinetikken eller på effekten av Hepcludex ble observert.

MYR 203-studie

I studie 203 ble totalt 15 pasienter behandlet med bulevirtid 2 mg daglig i 48 uker. I dette begrensede datasettet var ikke effekten og sikkerhetsprofilene betydelig annerledes enn hos pasienter behandlet i 24 uker. To individer utviklet virologisk gjennombrudd, antageligvis relatert til manglende etterlevelse i forbindelse med medisinerings.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Hepcludex i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for behandling ved kronisk hepatitt D-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Dette betyr at ytterligere dokumentasjon om dette legemidlet ventes. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til bulevirtid ble beskrevet etter intravenøs og subkutan administrasjon. Eksponeringen for bulevirtid økte uforholdsmessig mens clearance og distribusjonsvolum avtok ved høyere doser.

Distribusjon

Estimert distribusjonsvolum er mindre enn total mengde kroppsvæske. *In vitro*-plasmaproteinbinding er høy med $> 99\%$ av bulevirtid bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Ingen biotransformasjonsstudie ble utført for bulevirtid. Bulevirtid er et lineært peptid som består av L-aminosyrer, og det forventes å brytes ned til mindre peptider og individuelle aminosyrer. Ingen aktive metabolitter er forventet.

Basert på resultatene av *in vitro*-interaksjonsstudier hemmet ikke bulevirtid CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4.

Ingen *in vitro*-induksjon av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 av bulevirtid ble observert.

Basert på *in vitro*-studiene forventes ingen klinisk relevant interaksjon for de fleste vanlige efflukstransportører (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 og MATE2K) og opptakstransportører (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 og OCT2). En spesifikk *in vitro*-interaksjon ble identifisert med de organiske aniontransportør-polypeptidene OATP1B1 og OATP1B3, med IC_{50} -verdier på henholdsvis 0,5 og 8,7 mikrom.

Eliminasjon

Det ble ikke registrert utskillelse av bulevirtid i urin hos friske frivillige. Eliminering via målbinding (NTCP) antas å være den viktigste ruten. Både distribusjon og eliminering etter flere doseringer ble redusert sammenlignet med verdier estimert etter den første dosen. Akkumuleringsratio for dose på 2 mg for C_{maks} og AUC var omtrent 2 ganger. Det antas at steady-state oppnås i løpet av de første administrasjonsukene. Etter at toppkonsentrasjoner ble nådd, avtok plasmanivåene med $t_{1/2}$ på 4–7 timer.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen studier med bulevirtid er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier med bulevirtid er utført hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter eldre enn 65 år.

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter yngre enn 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering, og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Ingen studier på gentoksitet og karsinogenitet ble utført på grunn av produktets natur og virkningsmekanisme.

En pre- og postnatal utviklingsstudie (PPND) er utført på rotter, og viste ingen bulevirtid-relatert toksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vannfri natriumkarbonat
Natriumhydrogenkarbonat
Mannitol
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

1 år.

Før rekonstituering kan produktet oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i inntil tre måneder.

Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk demonstrert i 2 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt anbefales det at produktet bør brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (–20 °C). Oppbevar hetteglassene i ytterkartongen for å beskytte mot lys. Oppbevares inntil tre måneder i kjøleskap (2 °C – 8 °C) (se pkt. 6.3), og skal ikke fryses ned igjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass med bromobutylgummipropp, forseglet med en «flip off»-hette (aluminium med plastskive)

Pakningsstørrelse på 30 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass er kun ment for engangsbruk og gjenværende ikke anvendt legemiddel må kasseres på korrekt måte. Injeksjonsvæske, sprøyter, kanyler og alkoholservietter bør leveres til pasienten.

Bruksanvisning

Bulevirdid-hetteglasset bør tas fra kjøleskapet kort tid før injeksjon, og den blå «flip off»-hetten må fjernes. En engangssprøyte bør finnes frem, og en kanyle (25 mm, 25G) festes til sprøytehodet for å trekke 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inn i sprøyten. Kanylen med sprøyten som inneholder injeksjonsvæske, oppløsning bør deretter stikkes inn i bulevirdid-hetteglasset gjennom gummiproppen. Vannet for injeksjon i sprøyten vil deretter injiseres inn i bulevirdid-hetteglasset, og bulevirdid-hetteglasset svinges forsiktig til en gjennomsiktig oppløsning oppnås. Hele innholdet i bulevirdid-hetteglasset må trekkes opp igjen i den samme sprøyten med kanylen på 25 mm, 25G. Kanylen må deretter kobles fra sprøyten. Til denne sprøyten må det festes en spesiell injeksjonskanyle (13 mm, 26 eller 27G), og eventuelle gjenværende luftbobler må fjernes fra sprøyten før injeksjon. Innholdet i bulevirdid-hetteglasset vil deretter administreres subkutant.

Kassering av legemiddel og hjelpekomponenter

Alle anvendte komponenter/avfall bør håndteres i henhold til gjeldende regelverk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Myr GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg / Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1446/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettsiden til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettsiden til MYR GmbH (<http://myr-pharma.com/>).

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Lyocontract GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14a(4) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Data innhentet fra deltakelse i MYR-HDV-registeret	-
MYR204 – En multisenter, åpen, randomisert klinisk fase IIb-studie for å vurdere effekten og sikkerheten av bulevirtid i kombinasjon med pegylert interferon alfa-2a hos pasienter med kronisk hepatitt delta	tirsdag 28. februar 2023
MYR301 – En multisenter, åpen, randomisert klinisk fase III-studie for å vurdere effekten og sikkerheten av bulevirtid hos pasienter med kronisk hepatitt delta	28. februar 2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

HEPCLUDEX 2 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bulevirtid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2 mg bulevirtid (som acetat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: vannfri natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, mannitol, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
30 hetteglass til engangsbruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i fryser. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevares inntil tre måneder i kjøleskap, ikke frys ned igjen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1446/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Parti

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

HEPCLUDEX

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

HEPCLUDEX 2 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
bulevirdid
Subkutan bruk etter rekonstituering

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Parti

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 mg

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap i inntil tre måneder.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Hepcludex 2 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning bulevirdid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Hepcludex er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Hepcludex
3. Hvordan du bruker Hepcludex
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hepcludex
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Trinnvis injeksjonsveiledning

1. Hva Hepcludex er og hva det brukes mot

Hva Hepcludex er

Hepcludex inneholder virkestoffet bulevirdid, som er et antiviralt legemiddel.

Hva Hepcludex brukes mot

Hepcludex brukes til å behandle langvarig (kronisk) infeksjon med hepatitt delta-virus (HDV) hos voksne med kompensert leversykdom (mens leveren fremdeles fungerer tilstrekkelig bra). Infeksjon med hepatitt delta-virus forårsaker betennelse i leveren.

Hvordan Hepcludex virker

HDV bruker et bestemt protein i leverceller for å trenge inn i cellene. Bulevirdid, virkestoffet i dette legemiddelet, blokkerer proteinet og hindrer dermed HDV fra å trenge inn i levercellene. Dette reduserer spredningen av HDV i leveren og reduserer betennelse.

2. Hva du må vite før du bruker Hepcludex

Bruk ikke Hepcludex:

- dersom du er allergisk overfor bulevirdid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du er usikker, snakk med legen før du tar dette legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke stans din behandling med Hepcludex med mindre legen råder deg til det. Stans av behandlingen kan aktivere infeksjonen på nytt og forverre sykdommen.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Hepcludex:

- Hvis leveren din ikke fungerer godt nok – det er ikke kjent hvor godt Hepcludex fungerer under disse omstendighetene. Hvis leveren din ikke fungerer godt, er det ikke anbefalt å bruke Hepcludex.
- Hvis du har hatt nyresykdom eller hvis prøver har vist problemer med nyrene dine. Før og under behandling kan legen bestille blodprøver for å sjekke hvor godt nyrene dine fungerer.
- Hvis du har hiv-infeksjon eller hepatitt C – det er ikke kjent hvor godt Hepcludex fungerer under disse omstendighetene. Legen kan bestille blodprøver for å sjekke statusen til hiv- eller hepatitt C-infeksjonen.
- Hvis du får reaksjoner som hevelse, rødme, irritasjon, blåmerker, kløe, infeksjon eller smerter på injeksjonsstedet – dette legemidlet gis som injeksjon under huden.
- Hvis du har forhøyet nivå av gallesyrer i blodet. Hepcludex øker nivået av gallesyrer i blodet – langtids effekten av gallesyreøkning er ikke kjent.

Barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år bør ikke behandles med Hepcludex.

Andre legemidler og Hepcludex

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan øke bivirkningene av Hepcludex, og de bør ikke tas samtidig. Derfor bør du fortelle det til legen hvis du bruker noen av disse legemidlene:

- ciklosporin, et legemiddel som demper immunsystemet
- ezetimib, brukes til å behandle høyt kolesterolnivå i blodet
- irbesartan, brukes til å behandle høyt blodtrykk og hjertesykdom
- ritonavir, brukes til å behandle hiv-infeksjoner
- sulfasalazin, (brukes til å behandle revmatoid artritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom)

Noen legemidler kan øke eller redusere effektene av Hepcludex når de brukes samtidig. I noen tilfeller kan du trenge visse tester, eller legen kan endre dosen eller overvåke deg regelmessig:

- kreftbehandlinger (f.eks. dasatinib, docetaxel, ibrutinib, paklitaxel)
- antihistamin-legemidler mot allergier (f.eks. ebastin, feksofenadin)
- legemidler for immunsystemet (f.eks. everolimus, sirolimus, takrolimus)
- legemidler for hepatitt C- og HIV-behandling (f.eks. darunavir, glekaprevir, grazoprevir, indinavir, maraviroc, paritaprevir, sakinavir, simeprevir, tipranavir, voksilaprevir)
- legemidler mot diabetes (f.eks. glibenklamid, nateglinid, repaglinid)
- legemidler mot ereksjonssvikt (f.eks. avanafil, sildenafil, vardenafil)
- legemidler for behandling av høyt blodtrykk og hjertesykdom (f.eks. olmesartan, telmisartan, valsartan)
- statin, legemidler mot høyt kolesterolnivå i blodet (f.eks. atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)
- skjoldbruskkjertelhormoner brukt for behandling av problemer med skjoldbruskkjertelen
- alfentanil, et opioid-legemiddel for behandling av sterke smerter
- bosentan, brukt mot forhøyet blodtrykk i lungearterien (pulmonal arteriell hypertensjon)
- buspiron, et legemiddel mot angst
- budesonid, brukt mot astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)
- konivaptan og tolvaptan, brukt for behandling av hyponatremi (lavt natriumnivå i blodet)
- darifenacin, brukt for behandling av urininkontinens

- dronedaron, hjertelegemiddel mot hjertearytmier
- eletriptan, brukt mot migrenehodepine
- eplerenon, brukt mot høyt blodtrykk
- østron-3-sulfat, et hormonlegemiddel for overgangsalderen
- felodipin og nisoldipin (hjertelegemidler)
- lomitapid, brukes mot høyt kolesterolnivå i blodet
- lurasidon og kvetiapin, antipsykotika for psykiske lidelser
- midazolam og triazolam, legemidler for behandling av insomnia (søvnmangel) og for anestesi (for å unngå smerter under kirurgi)
- naloksegol, brukt til behandling av avhengighet av opioide legemidler for alvorlig smerte
- tikagrelor, antikoagulant for å forhindre blodlevring

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet hvis du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke bruke dette legemidlet med mindre legen spesifikt har sagt det.

Hvis du er en fertil kvinne, bør du ikke ta dette legemidlet uten å bruke sikker prevensjon.

Snakk med legen din for å avgjøre om du bør amme mens du tar Hepcludex.

Det er ikke kjent om Hepcludex kan gå over i morsmelk. Derfor må det tas en beslutning om avslutning av amming eller avslutning av Hepcludex.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet og trøtthet er bivirkninger som kan svekke din evne til å kjøre og bruke maskiner. Snakk med lege hvis du har spørsmål.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Hepcludex

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen er 2 mg én gang daglig ved subkutan injeksjon (rett under huden). Legen vil fortelle hvor lenge du må ta legemidlet.

Legen og sykepleieren vil vise deg hvordan du klargjør og injiserer Hepcludex. Dette pakningsvedlegget inneholder en trinnvis injeksjonsveiledning for å hjelpe deg med å injisere legemidlet (se avsnitt 7).

Dersom du tar for mye av Hepcludex

Den vanlige dosen er 2 mg (1 hetteglass) per dag. Fortell det til legen umiddelbart hvis du tror du kan ha tatt mer enn du bør.

Dersom du har glemt å ta Hepcludex

Hvis mindre enn 4 timer har gått siden du glemte å ta dosen med Hepcludex, skal du ta den manglende dosen så snart som mulig, og ta den neste planlagte dosen på vanlig tidspunkt.

Hvis mer enn 4 timer har gått siden du glemte å ta dosen med Hepcludex, skal du **ikke** ta den glemte dosen. Ta den neste dosen påfølgende dag på vanlig tidspunkt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Si det til legen hvis du har glemt å ta en dose med Hepcludex.

Ikke stans bruk av Hepcludex uten å snakke med legen

Hvis du ikke ønsker å ta Hepcludex lenger, snakk med legen før du stanser behandlingen. Stans av behandlingen kan aktivere infeksjonen på nytt og forverre sykdommen. Fortell legen umiddelbart om eventuelle endringer i symptomer etter avslutning av behandling.

Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon om bruk av Hepcludex.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (dette kan gjelde mer enn 1 av 10 personer):

- økt nivå av gallesyrer i blodet.

Følgende bivirkninger er **vanlige** (dette kan gjelde inntil 1 av 10 personer):

- hodepine
- svimmelhet
- kvalme
- trøtthet (fatigue)
- søvnighet (somnolens)
- raskere hjerterytme enn vanlig (takykardi)
- influensalignende sykdom
- hoven buk (mage)
- kløe
- leddsmerte
- muskelspasmer
- reaksjoner på injeksjonsstedet som kan inkludere hevelse, rødme, irritasjon, blåmerker, kløe, infeksjon eller smerte
- overdreven eller ukontrollert svette
- blod i urin
- rødme i huden
- utslett.

Blodprøver kan også vise:

- en økning i leverenzymnivåer og bilirubin i blodet. Disse er vanligvis hevet ved de fleste sykdommer som forårsaker skade på leveren
- en reduksjon i røde blodceller (anemi)
- en reduksjon i umodne røde blodceller (retikulocytter)
- en reduksjon i hvite blodceller (eosinofile, lymfocytter, nøytrofile) eller blodplater (trombocytter) i blodet
- en reduksjon i nivået av hemoglobin i blodet
- en økning i nivået av amylase og lipase i blodet (tegn på mulig bukspyttkjertelskade)
- en økning av internasjonalt normalisert ratio (INR) for blodlevring (som øker risikoen for blødning og blåmerker)
- en økning i nivået av kreatinin i blodet (tegn på nyreskade)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hepcludex

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser (−20 °C). Oppbevar hetteglassene i ytterkartongen for å beskytte mot lys. Oppbevares inntil tre måneder i kjøleskap (2 °C – 8 °C), og skal ikke fryses ned igjen.

Den rekonstituerte oppløsningen bør brukes umiddelbart. Men hvis dette ikke er mulig, kan den lagres i inntil 2 timer ved en temperatur på høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler og brukte sprøyter på en trygg måte.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hepcludex

Virkestoffet er bulevirtid 2 mg. Hvert hetteglass inneholder bulevirtidacetat tilsvarende 2 mg bulevirtid.

De andre ingrediensene er: vannfri natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, mannitol, saltsyre, natriumhydroksid.

Hvordan Hepcludex ser ut og innholdet i pakningen

Bulevirtid er et pulver til injeksjonsvæske, oppløsning og er et hvitt til offwhite pulver. Hver eske inneholder 30 enkeltdoser.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

MYR GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg
Tyskland

Tilvirker

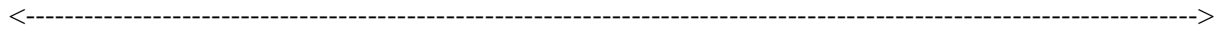
LYOCONTRACT GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}><{måned ÅÅÅÅ}>.

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

<Andre informasjonskilder>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til {medlemslands legemiddelmyndighet (lenke)}>. <Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.>



<Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:>

7. Trinnvis injeksjonsveiledning

Før du bruker Hepcludex, må du lese avsnitt 1–6 i dette pakningsvedlegget.

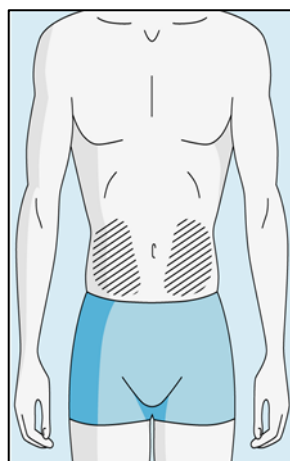
Før du starter behandling med dette legemidlet hjemme, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan Hepcludex klargjøres og injiseres. Denne veiledningen viser hvordan du injiserer legemidlet selv. Snakk med legen din eller en sykepleier hvis du er usikker på noe, har spørsmål eller trenger mer informasjon eller hjelp. Ta deg god tid til å klargjøre og injisere Hepcludex forsiktig.

Injeksjonssteder

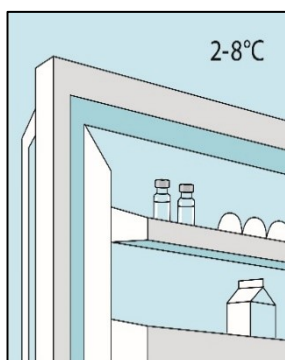
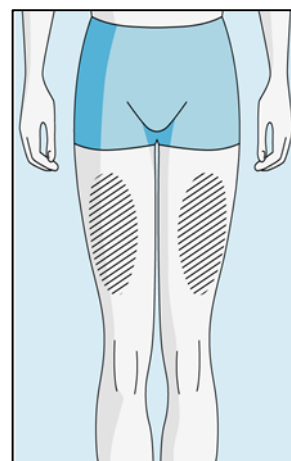
For å redusere risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet kan du regelmessig endre sted for bulevirtid-injeksjon.

Ikke injiser bulevirtid i følgende områder: kne, lyske, nedre eller indre del av rumpeball, rett over et blodkar, rundt navlen, på arrvev, blåmerke, føflekk, kirurgisk arr, tatovering eller brannskade, eller hvis det er en reaksjon på injeksjonsstedet.

Abdomen



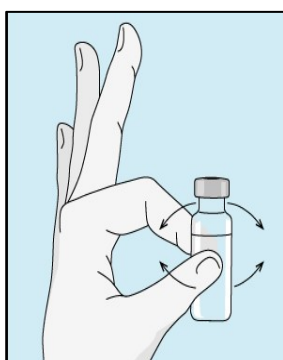
Øvre del av låret



1A

Oppbevaring

Bulevirtid-hetteglass må oppbevares i originalemballasjen i kjøleskapet (2–8 °C) for å beskytte bulevirtid mot lys. Hetteglassene kan ikke oppbevares i mer enn 3 måneder.



1B

Blanding av doser

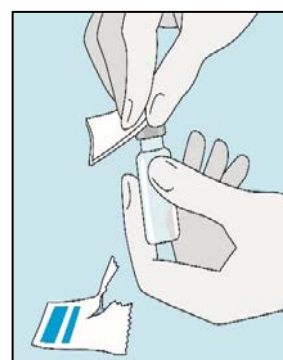
Rekonstituert bulevirtid må brukes umiddelbart. Følgende instruksjoner er for oppløsning av en enkelt dose.



1C

Vask hendene

Vask hendene dine godt ved bruk av såpe og varmt vann, og tørk dem med et rent håndkle. Når hendene dine er rene, må du **ikke** berøre noe annet enn legemidlet, utstyr og området rundt injeksjonsstedet.



1D

Rene hetteglasstopper

Tørk av toppen av hetteglasset med en ny alkoholserviett og la toppen lufttørke. Hvis du berører gummitoppen etter at den er rengjort, må du rengjøre den på nytt med en ny alkoholserviett.



2A Trekk opp sterilt vann

Plukk opp sprøyten. Sett på den lange kanylen.

Viktig! Pass på at kanylen med hetten sitter godt på ved å trykke den litt ned samtidig som du vrir den med urviseren.

Ta av plasthetten.

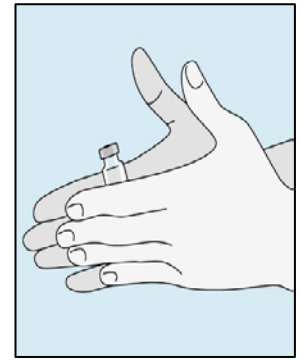
Åpne injeksjonsvannet. Stikk kanylen inn i hetteglasset og snu hetteglasset med vann forsiktig opp ned. Pass på at spissen på kanylen alltid befinner seg under vannoverflaten for å hindre at luftbobler kommer inn i sprøyten.

Trekk stempelet forsiktig tilbake for å få 1,0 cc/ml med sterilt vann inn i sprøyten. Ta kanylen og sprøyten forsiktig ut av hetteglasset.



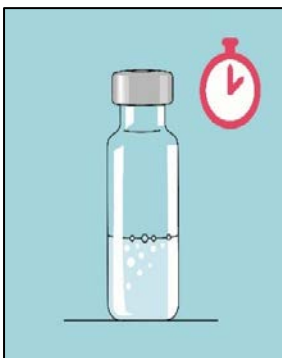
2B Injiser vann i pulveret

Bank forsiktig på bulevirtid-hetteglasset for å løsne pulveret. Stikk kanylen med sterilt vann inn i bulevirtid-hetteglasset i vinkel. Injiser det sterile vannet sakte, slik at det kan dryppe langs siden av hetteglasset ned i bulevirtid-pulveret.



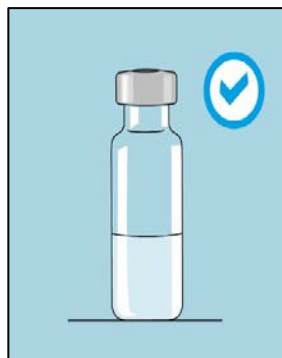
2C Bland bulevirtid forsiktig

Bank forsiktig på bulevirtid-hetteglasset med fingertuppen i 10 s slik at pulveret starter å oppløses. Rull deretter bulevirtid-hetteglasset forsiktig mellom hendene dine for å sikre at det blandes grundig. Pass på at ikke noe bulevirtid-pulver sitter fast på veggene i hetteglasset. **Viktig!** Ikke rist bulevirtid-hetteglasset. Risting vil føre til at legemidlet skummer, og det vil ta mye lenger tid å oppløse det.



2D Inspiser bulevirtid

Når pulveret starter å oppløses, skal du sette det til side, det vil oppløses fullstendig. Etter banking kan oppløsning ta inntil 3 min.



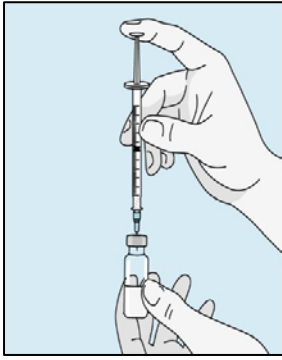
2E Bulevirtid klar for injeksjon

Når bulevirtid-løsningen er fullstendig blandet, skal den være helt gjennomsiktig.

Viktig! Fullstendig oppløst bulevirtid skal være gjennomsiktig og uten skum.

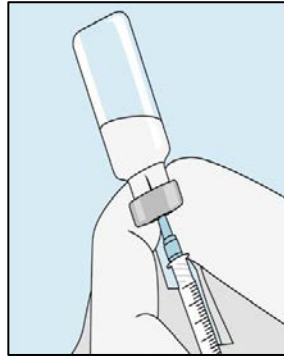
Hvis bulevirtid-oppløsningen har skum eller er gulaktig, må du gi den mer tid til å oppløses.

Hvis du ser bobler, banker du forsiktig på hetteglasset til de forsvinner. Hvis du ser partikler i bulevirtid-oppløsningen når den er (fullstendig) oppløst, skal du ikke bruke det hetteglasset. Ta kontakt med legen eller apoteket hvor du fikk det.



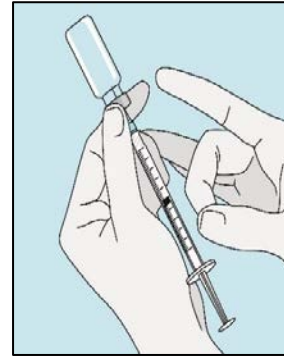
3A
Stikk kanylen inn i hetteglasset

Plukk opp sprøyten.
Stikk kanylen inn i hetteglasset med bulevirtid i væskeform.



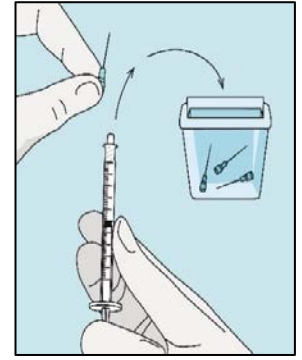
3B
Trekk opp bulevirtid

Snu hetteglasset forsiktig opp ned. Pass på at spissen på kanylen alltid befinner seg under overflaten på bulevirtid-oppløsningen for å hindre at luftbobler kommer inn i sprøyten. Trekk forsiktig i stempelet for å få 1,0 cc/ml bulevirtid.



3C
Endelig klargjøring

Bank eller knips på sprøyten forsiktig og skyv/dra i stempelet for å fjerne ekstra luft og bobler. For å være sikker på at du ender opp med 1,0 cc/ml bulevirtid i sprøyten, kan du måtte trekke stempelet forbi 1,0 cc/ml-merket. Ta kanylen og sprøyten forsiktig ut av hetteglasset.



3D
Skift og kast kanylen

Ta den lange kanylen av sprøyten og kast den på korrekt måte slik at ingen kan skades.
Viktig! Ikke sett plasthetten tilbake på kanylen.



3E
Fest injeksjonskanyle

Sett den korte kanylen på sprøyten.
Viktig! Pass på at kanylen med hetten sitter godt på ved å trykke den litt ned samtidig som du vrir den med urviseren.

Ta av plasthetten.

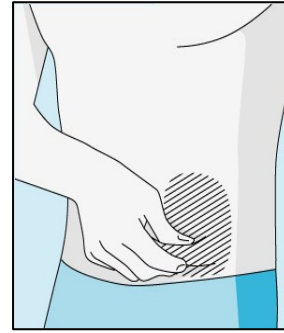


3F
Velg injeksjonssted

Velg et annet sted enn der du satte forrige injeksjon. Rengjør injeksjonsstedet med en ny alkoholserviett. Start i midten, påfør trykk og rengjør i sirkelbevegelse mens du beveger deg utover.

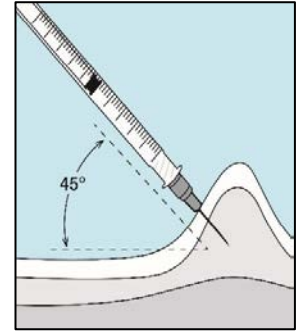
Viktig! La stedet lufttørke.

Klargjør bulevirtid-hetteglasset. Rengjør toppen av bulevirtid-hetteglasset igjen ved bruk av en ny alkoholserviett. La den lufttørke.



3G
Klargjør injeksjonsstedet

Klem og hold en hudfold rundt injeksjonsstedet.



3H
Injiser bulevirtid

Stikk gjennom huden i 45 graders vinkel. Kanylen bør stikkes nesten helt inn.

Trykk stempelet sakte helt ned for å injisere bulevirtid. Ta kanylen ut av huden.

Ta kanylen av sprøyten og kast begge på korrekt måte slik at ingen kan skades (se 3D).

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).