

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hepcludex 2 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine liuosta varten (injektiokuiva-aine)

Kuiva-aine on valkoista tai luonnonvalkoista.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hepcludex on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden ja vähintään 3-vuotiaiden ja vähintään 10 kg painavien pediatrien potilaiden kroonisen hepatiitti delta -viruksen aiheuttaman infektion (HDV-infektion) hoitoon, joiden plasmanäyte (tai seeruminäyte) on ollut HDV-RNA:n osalta positiivinen ja joilla on kompensoitunut maksasairaus.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

Bulevirtidin suositeltu annos aikuispotilaille on 2 mg kerran vuorokaudessa.

Bulevirtidin suositeltu annos pediatrialle potilaille perustuu painoon alla olevan taulukon mukaisesti.

Annostus pediatriksille potilaille käytettäessä bulevirtidi 2 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

Paino (kg)	Annostus: käyttökuuntoon saatettu bulevirtidi 2 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten (ml)	Buleviritidin vuorokausiannos
10 kg – < 25 kg	0,5 ml	1 mg
25 kg – < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
vähintään 35 kg	1 ml	2 mg

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

Hoidon kesto

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

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

Väliin jääneet annokset

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

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

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

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

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole saatavana tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Buleviritidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu kliinisissä tutkimuksissa. Buleviritidin suositeltu annostus vähintään 3-vuotiaille ja vähintään 10 kg painaville

pediatrisille potilaille, joilla on kompensoitunut maksasairaus, perustuu populaatiofarmakokineettiseen/-farmakodynaamiseen mallinnukseen ja simulaatioon (ks. kohta 5.2).

Antotapa

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

Potilaat, jotka injektioivat lääkkeen itse, tai potilaita hoitavat henkilöt, jotka huolehtivat lääkkeen antamisesta, on perehdytettävä asianmukaisesti injektion antamiseen. Näin minimoidaan injektiokohdan reaktioiden ilmaantumisen riski.

Pakkauksessa on ”vaihekohtainen injektointiohje”, jota potilaan tai häntä hoitavan henkilön on noudatettava huolellisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

HDV:n ja HBV:n genotyyppi

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

Dekompensoitunut maksasairaus

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

Samanaikainen HBV-infektio

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

Bulevirtidihoidon lopettaminen voi johtaa siihen, että HDV- ja HBV-infektiot aktivoituvat uudestaan ja hepatiitti pahenee. Jos hoito lopetetaan, potilaan maksan toimintakokeiden tuloksia, mukaan lukien transaminaasiarvot, sekä HBV-DNA:n ja HDV-RNA:n viruskuormaa on seurattava tiiviisti.

Samanaikainen HI-virusinfektio (HIV-infektio) ja hepatiitti C -virusinfektio (HCV-infektio)

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja bulevirtidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Varmuuden vuoksi bulevirtidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana ja sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat sappisuola-arvojen suureneminen (hyvin yleinen), päänsärky (hyvin yleinen), kutina (hyvin yleinen) ja injektiokohdan reaktiot (hyvin yleinen). Sappisuola-arvojen suureneminen oli yleensä oireetonta ja hoidon lopettamisen jälkeen korjautuvaa.

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

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat yhdistettyihin tietoihin aikuisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista. Haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydsuokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleinen	Eosinofilia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	Yliherkkyys, mukaan lukien anafylaktinen reaktio ^a
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	Pahoinvointi
<i>Maksa ja sappi</i>	
Hyvin yleinen	Sappisuola-arvojen suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Hyvin yleinen	Kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen	Nivelkipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen	Injektiokohdan reaktiot ^b
Yleinen	Väsymys
Yleinen	Influenssan kaltainen sairaus

a. Haittavaikutus todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

b. Sisältää: injektiokohdan punoitus, injektiokohdan reaktio, injektiokohdan kipu, injektiokohdan kovettuma, injektiokohdan turvotus, injektiokohdan ihottuma, injektiokohdan mustelma, injektiokohdan kutina ja injektiokohdan dermatiitti

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sappisuola-arvojen suureneminen

Bulevirtidin vaikutusmekanismiin liittyvää oireetonta sappisuola-arvojen suurenemista havaittiin hyvin yleisesti bulevirtidin kliinisissä tutkimuksissa; suurentuneet sappisuola-arvot pienenevät bulevirtidioidon lopettamisen jälkeen.

Koska sappisuolat erittyvät munuaisten kautta, sappisuola-arvot voivat suurentua enemmän potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Tämän bulevirtidin aiheuttaman sappisuola-arvojen suurenemisen pitkäaikaisvaikutuksista (> 96 viikkoa) ei ole tietoja.

Injektiokohdan reaktiot

Bulevirtidi on tarkoitettu injektioon ihon alle, johon liittyy pistoskohdan reaktioiden riski, mukaan lukien turvotus, punoitus, ärsytys, kutina, infektio, mustelma, ihottuma, kovettuma ja paikallinen kipu. Näitä paikallisia reaktioita ilmenee todennäköisemmin, jos injektio on annettu vahingossa väärään paikkaan tai jos liuos vahingossa ohjautuu pehmytkudokseen.

Eosinofilia

Eosinofiilien määrän lisääntymistä havaittiin yleisesti bulevirtidihoitoa saaneilla potilailla; siihen ei liittynyt kliinisiä seuraamuksia, maksaan liittyviä haittavaikutuksia eikä merkittäviä maksaan liittyviä laboratorioarvojen poikkeavuuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Bulevirtidin kliinistä tehoa ja turvallisuutta tutkittiin yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen 2 tutkimuksessa. Siihen osallistui potilaita, joilla oli krooninen HDV-infektio ja aktiivinen hepatiitti. Näiden kolmen tutkimuksen tutkittavat olivat pääasiassa valkoihoisia, ja HDV:n genotyyppi 1 oli vallitseva.

MYR301-tutkimus

Tutkimuksessa 301 yhteensä 100 potilasta 150:stä kroonista HDV-infektiota sairastavasta potilaasta satunnaistettiin saamaan välittömästi bulevirtidihoitoa annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa (N = 49) tai aloittamaan hoito 48 viikon viiveellä (N = 51). Satunnaistaminen stratifioitiin sen mukaan, oliko potilailla kompensoitunut kirroosi vai ei.

Välittömästi annetun hoidon ryhmässä oli 49 potilasta, joiden keski-ikä oli 44 vuotta; 61 % potilaista oli miehiä, 84 % valkoihoisia ja 16 % aasialaisia. Viiveellä annetun hoidon ryhmässä oli 51 potilasta, joiden keski-ikä oli 41 vuotta; 51 % potilaista oli miehiä, 78 % valkoihoisia ja 22 % aasialaisia. Kaikilla 100 potilaalla oli HDV:n genotyypin 1 aiheuttama infektio.

Lähtötilanteen ominaisuudet olivat samakaltaiset välittömästi annetun hoidon ja viiveellä annetun hoidon ryhmissä. Potilailla, jotka saivat lähtötilanteessa 2 mg bulevirtidia, plasman HDV-RNA-pitoisuuden keskiarvo oli 5,1 log₁₀ IU/ml, ALAT-arvon keskiarvo oli 108 U/l, 47 %:lla potilaista oli aiemmin todettu kirroosi ja 53 % oli saanut aiemmin interferonihoitoa. Tutkimuksen aikana (viikolle 48 asti) 63 % näistä potilaista sai samanaikaisesti tavanomaisen hoitokäytännön mukaista hoitoa taustalla olevaan HBV-infektioonsa: yleisimpiä samanaikaisia lääkityksiä olivat tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tai tenofoviiralafenamidia sisältävät valmisteet (49 %) ja entekaviiri (14 %).

Seuraavassa taulukossa esitetään välittömästi annetun bulevirtidihoidon (2 mg kerran vuorokaudessa) ja viiveellä annetun hoidon ryhmissä todetut virologiset ja biokemialliset tulokset viikolla 48.

	Viikko 48 ^a	
	Bulevirtidi 2 mg (välittömästi annettu hoito) (N = 49)	Viiveellä annettu hoito (N = 51)
HDV-RNA-arvo havaitsemisrajaa pienempi ^b tai HDV-RNA-arvo pienentynyt ≥ 2 log ₁₀ IU/ml ja normalisoitunut ^c ALAT- arvo	45 % ^d	2 %
HDV-RNA-arvo havaitsemisrajaa pienempi ^b tai HDV-RNA-arvo pienentynyt ≥ 2 log ₁₀ IU/ml	71 % ^e	4 %
Normalisoitunut ^c ALAT-arvo	51 % ^e	12 %

- Ensimmäisen päätetapahtuman kohdalla puuttuvista arvoista käytettiin viimeisintä havaintoa (LOCF), jos arvojen puuttuminen liittyi COVID-19:ään; muussa tapauksessa puuttuvat arvot = epäonnistuminen; toisen ja kolmannen päätetapahtuman kohdalla puuttuvat arvot = epäonnistuminen.
- pienempi kuin määritysalueen alaraja (LLOQ) (kohdetta ei havaittu)
- Määriteltiin normaalialueella olevaksi ALAT-arvoksi: venäläisissä keskuksissa naisilla ≤ 31 U/l ja miehillä ≤ 41 U/l; kaikissa muissa keskuksissa naisilla ≤ 34 U/l ja miehillä ≤ 49 U/l.
- p-arvo < 0,0001.
- Ei monivertailukorjausta.

MYR202-tutkimus

Tutkimukseen MYR202 otettiin 118 potilasta, joilla oli krooninen HDV-infektio ja käynnissä oleva virusreplikaatio. Potilaat olivat joko saaneet aiemmin interferonihoitoa, heillä oli jokin vasta-aihe interferonihoidolle tai heillä oli kirroosi. Potilaista 56 satunnaistettiin saamaan bulevirtidia 2 mg ja TDF-hoitoa (N = 28) tai pelkkää TDF-hoitoa (N = 28) 24 viikon ajan. Viikon 24 kohdalla bulevirtidia 2 mg ja TDF-hoitoa saaneen ryhmän potilaista 21 % saavutti yhdistetyn vasteen, 54 %:lla HDV-RNA-arvo oli havaitsemisrajaa pienempi (määritelmän mukaan pienempi kuin havaitsemisraja [LOD], kun LOD oli 14 IU/ml) tai pienentynyt ≥ 2 log₁₀ IU/ml, ja 43 %:lla ALAT-arvo oli normalisoitunut. Viikon 24 kohdalla yksikään TDF-hoitoa saaneen ryhmän potilaista ei saavuttanut yhdistettyä vastetta, 4 %:lla HDV-RNA-arvo oli havaitsemisrajaa pienempi tai pienentynyt ≥ 2 log₁₀ IU/ml ja 7 %:lla ALAT-arvo oli normalisoitunut (määritelmän mukaan normaali ALAT-arvo oli naisilla ≤ 31 U/l ja miehillä ≤ 41 U/l).

MYR203-tutkimus

Tutkimuksessa MYR203 yhteensä 15:tä potilasta hoidettiin bulevirtidilla (annos 2 mg vuorokaudessa) 48 viikon ajan. Tässä pienessä aineistossa teho- ja turvallisuusprofiilit eivät poikenneet merkittävästi niiden potilaiden profiilista, joita hoidettiin 24 viikkoa. Kahdella potilaalla virusmäärä alkoi lisääntyä hoidon aikana (virological breakthrough), mikä saattoi liittyä siihen, etteivät potilaat sitoutuneet lääkitykseen.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu entsyymivälitteisellä immunosorbenttimäärityksellä (ELISA), että bulevirtidi voi aiheuttaa lääkevasta-aineiden (ADA) muodostumista. Tutkimuksissa MYR203 ja MYR301 lääkevasta-aineiden esiintyvyyden arviointiin soveltui yhteensä 64 potilasta, jotka saivat

bulevirtidia 2 mg monoterapiana 48 viikon ajan. Näistä potilaista 18 (28,1 %) oli lääkevasta-ainepositiivisia, ja heistä 3 (4,7 %) oli lääkevasta-ainepositiivisia lähtötilanteessa.

Bulevirtidin farmakokinetiikan, turvallisuuden tai tehon muutoksista näillä potilailla ei ole näyttöä.

Pediatriset potilaat

Ks. kohdista 4.2 ja 5.2 tiedot käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

In vitro -tutkimusten perusteella useimpien yleisten effluksikuljettajien (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 ja MATE2K) ja soluunoton kuljettajaproteiinien (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 ja OCT2) välisiä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. *In vitro* -tutkimuksessa havaittiin spesifinen yhteisvaikutus orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien OATP1B1 ja OATP1B3 kanssa: IC₅₀-arvot olivat 0,5 ja 8,7 µM.

Eliminaatio

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

Muut erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole saatavana tietoa.

Pediatriset potilaat

Bulevirtidin farmakokinetiikkaa pediatriassa potilailla ei ole arvioitu kliinisessä tutkimuksessa. Vähintään 3-vuotiaiden ja vähintään 10 kg painavien pediatrien potilaiden annossuositukset perustuvat vastaavaan altistukseen verrattaessa pediatriassa potilailla todettuja pitoisuuksia niihin pitoisuuksiin, joita on todettu aikuispotilailla, jotka ovat saaneet HDV-infektion hoitoon bulevirtidia 2 mg kerran vuorokaudessa. Painoon perustuvassa (ks. kohta 4.2) ihon alle kerran vuorokaudessa tapahtuvassa annostelussa plasman simuloidun vakaan tilan bulevirtidialtistuksen odotetaan olevan samojen turvallisten ja tehokkaiden altistusarvojen rajoissa kuin aikuispotilailla, jotka saavat 2 mg bulevirtidia injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

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

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Pidä injektiopullot ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön lasinen injektiopullo, jossa on bromibutyyli- tai klooributyylikumitulppa ja repäisysinetti (alumiinia ja muovilevy).

Pakkauksessa on 30 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kukin injektiopullo on kertakäyttöinen, ja käyttämättä jäänyt määrä on hävitettävä asianmukaisesti. Potilaalle on annettava steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, ruiskuja (joissa on annettavaa annosta vastaava mitta-asteikko), neuloja ja alkoholipitoisia desinfiointilappuja.

Käyttöohjeet

Bulevirtidi-injektiopullo otetaan jääkaapista vähän ennen injektion antamista, ja sininen repäisysinetti irrotetaan. Sen jälkeen otetaan kertakäyttöinen ruisku, johon liitetään neula, jolla ruiskuun vedetään 1 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Kun ruiskussa on steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, neula pistetään bulevirtidi-injektiopulloon kumitulpan läpi. Sen jälkeen ruiskussa oleva steriili injektionesteisiin käytettävä vesi injektoidaan bulevirtidi-injektiopulloon, jota heilutetaan varovasti, kunnes kuiva-aine liukenee ja muodostuu kirkas liuos. Bulevirtidi-injektiopullostaan vedetään annettavaan annokseen tarvittava määrä takaisin samaan ruiskuun samalla neulalla (ks. alla oleva taulukko).

Injektiopullostaan vedettävät, bulevirtidin antoon tarvittavat annostilavuudet

Bulevirtidiannos	Injektiopullostaan vedettävä määrä käyttökuntoon saatettua bulevirtidia
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

Seuraavaksi neula irrotetaan ruiskusta. Sen jälkeen samaan ruiskuun kiinnitetään ihonalaisiin injektioihin tarkoitettu injektioneula, ja ruiskusta poistetaan mahdolliset ilmakuplat ennen injektion antamista. Tämän jälkeen bulevirtidi-injektiopullon sisältö injektoidaan ihon alle.

Lääkevalmisteen ja muiden välineiden hävittäminen

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1446/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
Co. Cork
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

1. Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

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

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

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

2. Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

HEPCLUDEX 2 mg injektiokuiva-aine liuosta varten
bulevirtidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 2 mg bulevirtidia (asetaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine liuosta varten
30 kertakäyttöistä injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1446/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

HEPCLUDEX

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 mg

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Hepcludex 2 mg injektiokuiva-aine liuosta varten bulevirtidi

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

Jos Hepcludex-hoito on määrätty lapsellesi, huomaathan, että kaikki tämän pakkausselosteen tiedot on suunnattu lapsellesi (tällöin tiedotteessa puhutellaan lastasi, ei sinua).

1. Mitä Hepcludex on ja mihin sitä käytetään

Mitä Hepcludex on

Hepcludex sisältää vaikuttavana aineena bulevirtidia, joka on viruslääke.

Mihin Hepcludexia käytetään

Hepcludexilla hoidetaan niiden aikuispotilaiden ja vähintään 3-vuotiaiden ja vähintään 10 kg painavien lasten pitkäaikaista (kroonista) hepatiitti D -viruksen (HDV:n) aiheuttamaa infektiota, joilla on kompensoitunut maksasairaus (kun maksa siis toimii vielä tarpeeksi hyvin).

Hepatiitti D -viruksesta johtuva infektio aiheuttaa maksatulehduksen.

Miten Hepcludex vaikuttaa

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hepcludexia

Älä käytä Hepcludexia,

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

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

Varoitukset ja varotoimet

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

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät Hepcludexia

1. jos maksasi ei toimi tarpeeksi hyvin; ei ole tiedossa, miten hyvin Hepcludex toimii tällaisessa tapauksessa, ja siksi Hepcludexin käyttöä ei tällöin suositella.
2. jos sinulla on ollut munuaissairaus tai jos verikokeet ovat osoittaneet, että munuaisissasi on ongelmia. Ennen hoitoa ja sen aikana lääkäri voi määrätä sinut verikokeisiin, joilla tarkistetaan, miten hyvin munuaisesi toimivat.
3. jos sinulla on HIV-infektio tai hepatiitti C -infektio; ei ole tiedossa, miten hyvin Hepcludex toimii tällaisessa tapauksessa. Lääkäri voi määrätä sinut verikokeisiin, joilla tarkistetaan, mikä on HIV-infektion tai hepatiitti C -infektion tila.

Lapset ja nuoret

Alle 3-vuotiaita tai alle 10 kg painavia lapsia ei pidä hoitaa Hepcludexilla.

Muut lääkevalmisteet ja Hepcludex

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

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

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

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

1. syöpälääkkeet (esimerkiksi dasatinibi, dosetakseli, ibrutinibi, paklitakseli);
2. allergian hoidossa käytettävät antihistamiinilääkkeet (esimerkiksi ebastiini, feksofenadiini);
3. immuunijärjestelmän lääkkeitä (esimerkiksi everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi);
4. hepatiitti C- ja HIV-infektioiden hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi darunaviiri, glekapreviiri, gratsopreviiri, indinaviiri, maraviroki, paritapreviiri, sakinaviiri, simepreviiri, tipranaviiri, voksilapreviiri);
5. diabeteslääkkeet (esimerkiksi glibenklamidi, nateglinidi, repaglinidi);
6. erektiohäiriön hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi avanafiili, sildenafili, vardenafiili);
7. korkean verenpaineen ja sydänsairauksien hoidossa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi olmesartaani, telmisartaani, valsartaani);
8. veren suuren kolesterolipitoisuuden hoidossa käytettävät statiinilääkkeet (esimerkiksi atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini);
9. kilpirauhassairauksien hoidossa käytettävät kilpirauhashormonit;
10. alfentaniili, vaikean kivun hoidossa käytettävä opioidilääke;
11. bosentaani, käytetään keuhkoverenpainetaudin hoidossa;
12. buspironi, käytetään ahdistuneisuuden hoidossa;
13. budesonidi, käytetään astman ja keuhkoastmataudin hoidossa;
14. konivaptaani ja tolvaptaani, käytetään hyponatremian (veren natriumniukkuuden) hoidossa;
15. darifenasiini, käytetään virtsanpidätyskyvyttömyyden hoidossa;

16. dronedaroni, rytmihäiriöiden hoidossa käytettävä sydänlääke;
17. eletriptaani, käytetään migreenipäänsäryn hoidossa;
18. eplerenoni, käytetään korkean verenpaineen hoidossa;
19. esteroni-3-sulfaatti, vaihdevuosisien aikana käytettävä hormonilääke;
20. felodipiini ja nisoldipiini (sydänlääkkeitä);
21. lomitapidi, käytetään veren suuren kolesterolipitoisuuden hoidossa;
22. lurasidoni ja ketiapiini, psyykkisten häiriöiden hoidossa käytettäviä psykoosilääkkeitä;
23. midatsolaami ja triatsolaami, unettomuuden hoidossa ja anestesiassa (kipulääkkeenä leikkauksen aikana) käytettäviä lääkkeitä;
24. naloksegoli, käytetään vaikean kivun hoidossa käytettäviin opioidilääkkeisiin syntyneen riippuvuuden hoidossa;
25. tikagrelori, veren hyytymistä ehkäisevä antikoagulantti.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

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

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

Keskustele lääkärin kanssa siitä, voitko imettää Hepcludexin käyttämisen aikana.

Ei tiedetä, erittyykö Hepcludex rintamaitoon. Siksi on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Hepcludex-hoito.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Hepcludex sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Hepcludexia käytetään

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

Annostus

Hepcludex annetaan kerran vuorokaudessa injektiona (pistoksena) ihon alle.

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

Suosittelun annos

Hepcludexin suositeltu annos aikuisille on 2 mg kerran vuorokaudessa.

Hepcludexin suositeltu annos vähintään 3-vuotiaille ja alle 18-vuotiaille potilaille riippuu painosta alla olevan taulukon mukaisesti.

Ikä/paino	Annos	Pistettävä määrä
Vähintään 3-vuotiaat lapset, joiden paino on vähintään 35 kg	2 mg kerran vuorokaudessa	1,0 ml
Vähintään 3-vuotiaat lapset, joiden paino on vähintään 25 kg mutta alle 35 kg	1,5 mg kerran vuorokaudessa	0,75 ml
Vähintään 3-vuotiaat lapset, joiden paino on vähintään 10 kg mutta alle 25 kg	1 mg kerran vuorokaudessa	0,5 ml

Lääkäri kertoo, kauanko sinun pitää käyttää tätä lääkettä.

Jos käytät enemmän Hepcludexia kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että olet voinut käyttää lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä välittömästi lääkärille.

Jos unohdat käyttää Hepcludexia

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

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

Jos lopetat Hepcludexin käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (niitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- päänsärky
- kutina
- injektiokohdan reaktiot, kuten turvotus, punoitus, ärsytys, mustelmat, kutina, ihottuma, kovettuma, infektiot tai paikallinen kipu.

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

- huimaus
- pahoinvointi
- väsymys

- influenssan kaltainen sairaus
- nivelsärky.

Seuraavat hättävähikutukset ovat **melko harvinaisia** (niitä voi esiintyä yhdellä potilaalla sadasta):

- allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen reaktio (äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio).

Allergisen reaktion oireita voivat olla:

- hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen
- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus (angioedeema)
- ihottumat
- verenpaineen tai sydämen sykkeen muutokset.

Anafylaktisen reaktion oireet ovat samanlaisia kuin allergisen reaktion oireet, mutta vakavampia ja edellyttävät välitöntä hoitoa.

Verikokeiden tuloksista voi käydä ilmi seuraavaa:

- veren sappihappojen pitoisuuksien suureneminen (hyvin yleinen)
- valkosolujen (eosinofiilien) määrän lisääntyminen (yleinen).

Hättävähikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävähikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävähikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävähikutuksista myös suoraan liitteessä V esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävähikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Hepcludexin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hepcludex sisältää

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

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

Hepcludexin kuvaus ja pakkauskoko

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

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
Co. Cork
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

7. Vaihekohtainen injektointiohje potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle

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

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

Jos Hepcludex-hoito on määrätty lapsellesi mutta hän ei pysty injektointiin itse, huomaathan, että kaikki tämän vaihekohtaisen injektointiohjeen tiedot Hepcludexin antamisesta on suunnattu sinulle lasta hoitavana henkilönä.

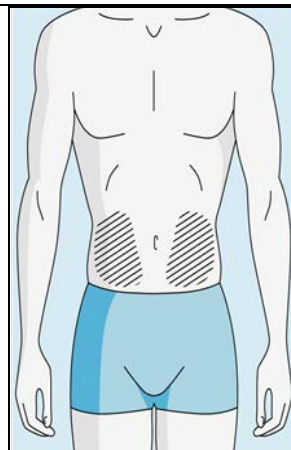
Lapset ja nuoret saavat injektoida lääkkeen itse vasta, kun he ovat saaneet opastusta terveydenhuollon ammattilaiselta, ja vain heitä hoitavan aikuisen valvonnassa.

Injektiokohdat

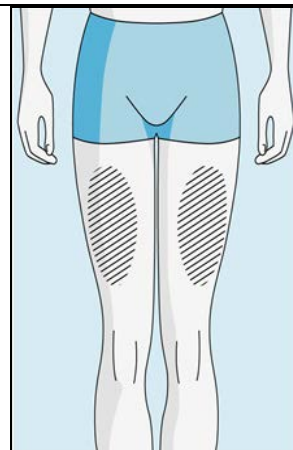
Parhaat injektio kohdat sijaitsevat vatsan alueella ja yläreisissä kuvien mukaisissa kohdissa. Hepcludexin injektio kohtaa kannattaa vaihtaa säännöllisesti. Näin voidaan vähentää mahdollisia injektio kohdan reaktioita.

Älä injektoida Hepcludexia seuraaville alueille: polvet, nivuset, pakaralihaksen alaosa tai pakaroiden sisäpuoli, suoraan verisuonen päällä oleva kohta, navan ympäryys, arpikudos, mustelma, luomi, leikkausarpi, tatuointi tai palovamma tai paikka, jossa on injektio kohdan reaktio.

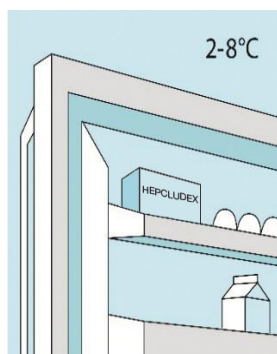
Vatsan alue



Yläreidet

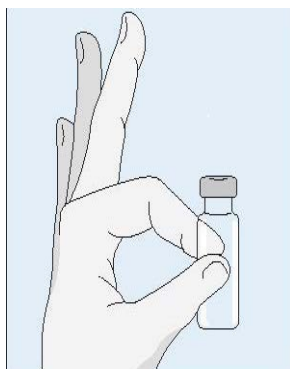


1. Ennen injektointia



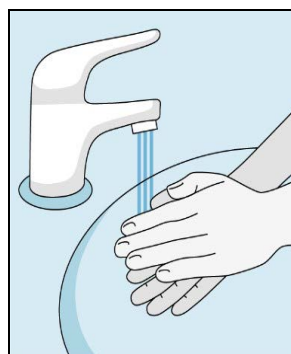
1A
Säilytys

Hepcludex-injektiopullot on säilytettävä alkuperäispakkauksessaan jääkaapissa (2 °C – 8 °C) suojassa valolta.



1B
Annosten valmistelu

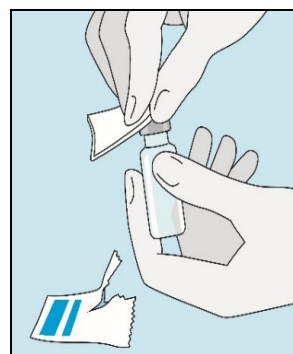
Seuraavat ohjeet koskevat yhden annoksen valmistamista.



1C
Käsienpesu

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

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

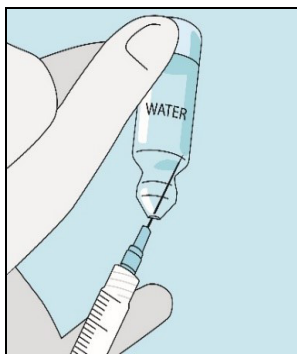


1D
Injektiopullon tulpan puhdistus

Pyyhkäise injektiopullon tulppaa käyttämättömällä alkoholipitoisella desinfiointilapulla ja anna tulpan kuivua.

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

2. Sekoita injektioneste



2A

Vedä ruiskuun steriiliä vettä

Tartu ruiskuun. Kiinnitä siihen pidempi neula.

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

Ota muovisuojaus pois.

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

Vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin ja mittaa ruiskuun 1,0 ml steriiliä vettä. Irrota neula ja ruisku vesiampullista varovasti.



2B

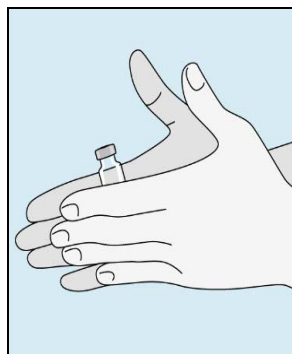
Injektoi steriili vesi kuiva-aineeseen

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

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

Injektoi steriili vesi injektiopulloon hitaasti siten, että se valuu injektiopullon seinämää pitkin kuiva-aineeseen.

Poista neula injektiopullosta ja laita ruisku ja neula turvalliseen paikkaan.



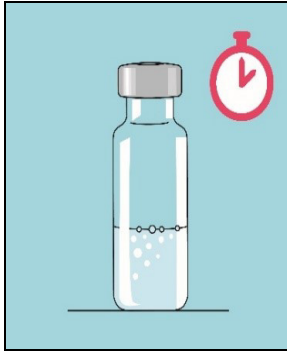
2C

Sekoita Hepcludex varovasti

Napauta Hepcludex-injektiopulloa varovasti sormenpäälläsi 10 sekuntia, jotta kuiva-aine alkaa liueta.

Pyöritä sen jälkeen injektiopulloa varovasti käsiesi välissä, jotta kuiva-aine ja vesi sekoittuvat kunnolla. Varmista, ettei kuiva-ainetta tartu kiinni injektiopullon seinämiin.

Tärkeää! Älä ravista injektiopulloa. Ravistaminen saa lääkkeen vaahtoamaan, jolloin sen liukeneminen kestää paljon kauemmin.

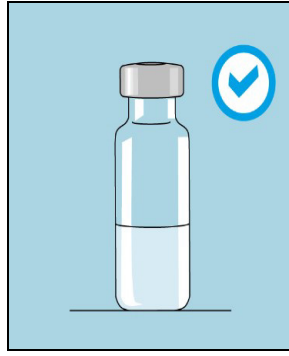


2D

Tutki Hepcludex-injektiopullo

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

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



2E

Hepcludex on valmista injektoidavaksi

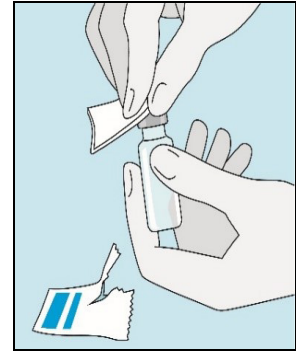
Kunnolla sekoittunut Hepcludex-liuos on kirkasta.

Tärkeää! Kokonaan liuenneen Hepcludex-liuoksen on oltava kirkasta, eikä siinä saa olla vaahtoa.

Jos liuos näyttää vaahtoavalta tai kellertävältä, anna sen liueta vielä hetki. Jos liuoksessa on kuplia, napauttele injektiopulloa varovasti, kunnes kuplat häviävät.

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

Käyttökuntoon saatettu Hepcludex on käytettävä välittömästi.



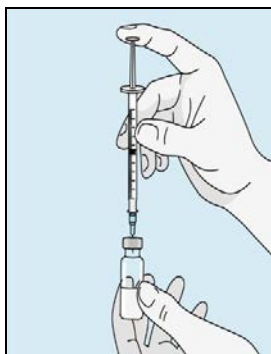
2F

Puhdista Hepcludex-injektiopullo

Puhdista Hepcludex-injektiopullon tulppa uudestaan uudella alkoholipitoisella desinfiointilapulla.

Anna tulpan kuivua hetki.

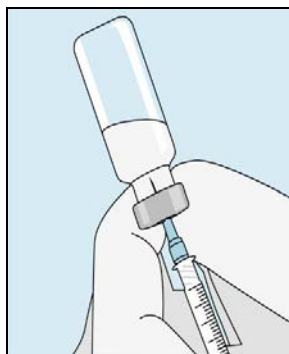
3. Injektoi annos



3A
**Työnnä neula
injektiopulloon**

Tartu ruiskuun.

Työnnä neula
nestemäistä
Hepcludexia
sisältävään
injektiopulloon.



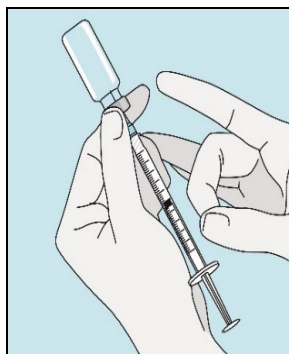
3B
**Vedä Hepcludexia
ruiskuun**

Käännä injektiopullo
varovasti ylösalaisin.

Varmista, että
neulankärki on aina
Hepcludex-liuoksen
pinnan alla, jotta
ruiskuun ei pääse
ilmakuplia.

Tarkista injektointi-
määrä uudelleen
pakkausselosteen
kohdan 3 taulukosta
Suosittelut annos.

Vedä määntä hitaasti
taaksepäin ja ota
ruiskuun tarvittava
määrä liuosta.



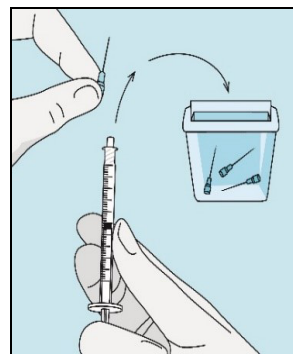
3C
**Viimeistele
käyttökuntoon
saattaminen**

Napauta ruiskua
varovasti ja
työnnä/vedä mäntää
hieman, jotta
ylimääräinen ilma ja
kuplat poistuvat
ruiskusta.

Jotta ruiskuun tulisi
varmasti oikea määrä
Hepcludexia, voit
joutua vetämään
mäntää hieman yli
ruiskun asteikkoviivan.

Irrota neula ja ruisku
injektiopullostas
varovasti.

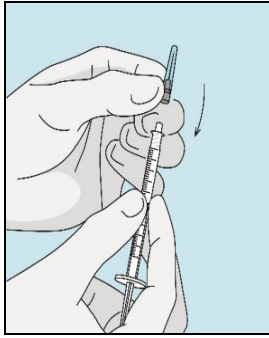
Tärkeää! Hävitä
injektiopullo ja
mahdollinen
käyttämättä jäänyt
ylimääräinen liuos
käytön jälkeen.



3D
**Vaihda neula ja
hävitä käytetty neula**

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

Tärkeää! Älä laita
muovisuojausta takaisin
neulan päälle.



3E
**Kiinnitä ruiskuun
injektioneula**

Laita ruiskuun
lyhyempi neula.

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

Ota muovisuojaus pois.



3F
Valitse injektio kohta

Valitse injektioon eri
kohta kuin se, johon
injektoit lääkkeen
viimeksi.

Puhdista injektio kohta
käyttämättömällä
alkoholipitoisella
desinfiointilapulla.

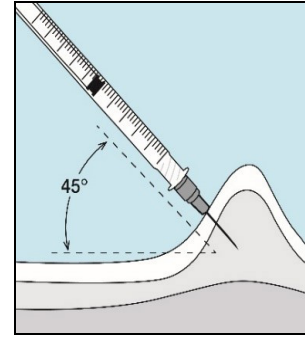
Aloita keskeltä, paina
hieman ja puhdista
kohta pyörivin ja
ulospäin suuntautuvien
liikkein.

Tärkeää! Anna
kohdan kuivua hetki.



3G
**Valmistele
injektio kohta**

Purista sormiesi väliin
ihopoimu
injektio kohdasta.



3H
Injektoi Hepcludex

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

Työnnä mäntää hitaasti
sisään loppuun asti ja
injektoi Hepcludex.

Vedä neula ulos ihosta.

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