

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

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

1. HEITI LYFS

HEPCLUDEX 2 mg stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn).

Stofninn er hvítur eða beinhvítur.

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hepcludex er ætlað til meðferðar við sýkingu af völdum langvinnar lifrabólgu með delta veiru (HDV) í blóðvökva (eða sermi) hjá HDV-RNA jákvæðum fullorðnum einstaklingum og börnum 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 10 kg með tempraðan lifrarsjúkdóm.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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

Ráðlagður skammtur af búlevirtíði handa fullorðnum er 2 mg einu sinni á dag.

Ráðlagður skammtur af búlevirtíði handa börnum er byggður á þyngd eins og fram kemur í töflunni hér fyrir neðan.

Skammtar handa börnum sem fá búlevirtíð 2 mg stungulyfsstofn, lausn

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur af blönduðu búlevirtíði 2 mg stungulyfsstofni, lausn (ml)	Dagsskammtur af búlevirtíði
10 kg til < 25 kg	0,5 ml	1 mg
25 kg til < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg og meiri	1 ml	2 mg

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

Lengd meðferðar

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

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

Ef skammtar gleymast

Ef gleymst hefur að gefa inndælingu og innan við 4 klst. hafa liðið frá áætluðum tíma þarf að gefa inndælinguna eins fljótt og auðið er. Tímasetning næstu inndælingar verður ekki reiknuð frá þeim tíma sem þessi sérstaka inndæling var gefin heldur í samræmi við inndælingaráætlunina sem áður var ákveðin. Því er nauðsynlegt að fylgja venjulegu lyfjagjafarmynstri á ný á réttum tíma næsta dag.

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

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búlevirtíðs hjá sjúklingum yngri en 18 ára í klínískum rannsóknum. Ráðlagðir skammtar af búlevirtíði handa börnum 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 10 kg með tempraðan lifrarsjúkdóm eru byggðir á þýðislíkönunum og hermun á lyfjahvörfum/lyfhrifum (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

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

Veita skal sjúklingum viðeigandi þjálfun til að framkvæma inndælingu sjálfir eða umönnunaraðila sem sér um lyfjagjöfina til að lágmarka hættu á viðbrögðum á stungustað.

Sjúklingur eða umönnunaraðili þarf að fylgja vandlega „þrepaskiptum leiðbeiningum varðandi inndælingu“ sem fylgja öskjunni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

HDV og HBV arfgerð

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

Vantempraður lifrarsjúkdómur

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

Samhliða sýking af völdum HBV

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

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð er hætt

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

Samhliða sýking af völdum HIV og lifrabólguveiru C (HCV):

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

Hjálparefni

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

(glíbenklamíð), grasóprevír, nateglíníð, paklítaxel, parítaprevír, pitavastatín, pravastatín, repaglíníð, rosuvastatín, símeprevír, símvastatín, olmesartan, telmisartan, valsartan, voxilaprevír) eru gefin samhliða. Forðast skal samhliða gjöf þessara hvarfefna þegar hægt er.

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

Ekki varð vart við nein hemlandi áhrif búlevirtíðs á CYP *in vitro* við klínískt marktæka þéttni. Í klínískri rannsókn varð hins vegar vart við u.þ.b. 40 % aukningu á margfeldismeðaltali AUC_{2-4 h} hlutagilda fyrir míasólam sem gefið var samhliða (CYP3A4 hvarfefni) stórum samsettum skömmtum af búlevirtíði (10 mg) og tenófóvíri (245 mg), en ekki varð vart við nein veruleg áhrif á AUC_{2-4 h} hvað varðar míasólam þegar tenófóvír var gefið eitt og sér. Til öryggis þarf að viðhafa náð klínískt eftirlit þegar lyf með þröngan meðferðarstuðul sem eru næm CYP3A4 hvarfefni eru gefin samhliða (t.d. cýklósporín, karbamasepín, símvastatín, sírólímús og takrólímús).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um eru hækkun gallsalta (mjög algengar), höfuðverkur (mjög algengar), kláði (mjög algengar) og viðbrögð á stungustað (mjög algengar). Hækkun gallsalta var yfirleitt einkennalaus og afturkræf þegar meðferð var hætt.

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

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirtaldar aukaverkanir eru byggðar á sameinuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum og reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru skráðar hér að neðan eftir líffærakerfi og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tíðni	Aukaverkun
<i>Blóð og eitlar</i>	
Algengar	Rauðkyrningafjöld
<i>Ónæmiskerfi</i>	
Sjaldgæfar	Ofnæmi, þ.m.t. bráðafnæmi ^a
<i>Taugakerfi</i>	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl
<i>Meltingarfæri</i>	
Algengar	Ógleði
<i>Lifur og gall</i>	
Mjög algengar	Heildarhækkun gallsalta
<i>Húð og undirhúð</i>	
Mjög algengar	Kláði
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Algengar	Liðverkir
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað ^b
Algengar	Þreyta
Algengar	Inflúensulík veikindi

a Aukaverkun sem kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu

b Þar með talið roði á stungustað, viðbrögð á stungustað, verkur á stungustað, hersli á stungustað, þroti á stungustað, útbrot á stungustað, margúll á stungustað, kláði á stungustað og húðbólga á stungustað

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun heildargallsalta

Einkennalaus hækkun gallsalta í tengslum við verkunarhátt búlevirtíðs í klínískum rannsóknum á búlevirtíði var mjög algeng. Hækkun gallsalta gekk til baka þegar meðferð með búlevirtíði var hætt.

Vegna útskilnaðar gallsalta um nýru getur hækkun gallsalta verið meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif (> 96 vikur) þessarar hækkunar gallsalta vegna búlevirtíðs.

Viðbrögð á íkomustað

Búlevirtíð er ætlað til inndælingar undir húð sem tengist hættu á viðbrögðum á stungustað m.a. þrota, roða, ertingu, kláða, sýkingu, margúll, útbrot, herslismyndun og staðbundinn verk. Líklegra er að vart verði við þessi staðbundnu viðbrögð ef inndælingin er gefin á rangan stað fyrir slysi eða ef lausninni er beint í mjúkvef fyrir slysi.

Rauðkyrningafjöld

Aukinn fjöldi rauðkyrninga var algengur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með búlevirtíði, án tengdra klínískra afleiðinga, aukaverkana á lifur eða verulegra lifrartengdra frábrigða í rannsóknaniðurstöðum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

Verkun og öryggi

Klínísk verkun og öryggi búlevirtíðs voru rannsökuð í einni 3. stigs rannsókn og tveimur 2. stigs rannsóknum. Sjúklingar með langvinna HDV sýkingu og virka lifrabólgu tóku þátt. Í þessum þremur rannsóknum samanstóð þýði að mestu af hvítum einstaklingum og HDV arfgerð 1 var ráðandi.

MYR301 rannsóknin

Í rannsókn 301 var 100 af 150 sjúklingum sem voru með langvinna lifrabólgu D sýkingu slembiraðað til að fá tafarlausa meðferð með búlevirtíði 2 mg einu sinni á dag (N = 49) eða að meðferð væri seinkað um 48 vikur (N = 51). Slembiröðun var lagskipt eftir því hvort til staðar var tempruð skorpulifur.

Hjá 49 sjúklingum í hópnum sem fékk tafarlausa meðferð var meðalaldurinn 44 ár; 61% voru karlar, 84% voru hvítir og 16% af asískum uppruna. Hjá 51 sjúklingi í hópnum þar sem meðferð var seinkað var meðalaldurinn 41 ár; 51% voru karlar, 78% voru hvítir og 22% af asískum uppruna. Allir 100 sjúklingarnir voru með HDV sýkingu arfgerð 1.

Upphafsupplýsingar voru í jafnvægi hjá meðferðarhópnum sem fengu tafarlausa og seinkaða meðferð. Hjá sjúklingum sem fengu 2 mg af búlevirtíði í upphafi var meðalgildi HDV RNA í plasma 5,1 log₁₀ a.e./ml, meðal ALAT gildi var 108 ein./l, 47% sjúklinga var með sögu um skorpulifur og 53% höfðu áður fengið meðferð með interferónum. Meðan á rannsókninni stóð (til og með viku 48), fengu 63% sjúklinganna samhliða meðferð í samræmi við hefðbundna meðferð við undirliggjandi HBV sýkingu: algengustu lyfin sem gefin voru samhliða voru lyf sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl fúmarat eða tenófóvír alafenamíð (49%) og entecavír (14%).

Í töflunni hér að neðan eru veirufræðilegar og lífefnafræðilegar niðurstöður með gjöf búlevirtíðs 2 mg einu sinni á dag og seinkaðri meðferð í viku 48.

	Vika 48 ^a	
	Búlevirtíð 2 mg (tafarlaus meðferð) (N = 49)	Seinkuð meðferð (N = 51)
Ógreinanlegt ^b HDV RNA eða lækkun HDV RNA sem nam $\geq 2 \log_{10}$ a.e./ml og eðlilegt ALAT ^c	45% ^d	2%
Ógreinanlegt ^b HDV RNA eða lækkun HDV RNA sem nam $\geq 2 \log_{10}$ a.e./ml	71% ^e	4%
Eðlilegt ALAT ^c	51% ^e	12%

a. Fyrir fyrsta endapunkt, var síðasta framreiknaða greiningin (LOCF) notuð fyrir gildi sem vantaði ef hún tengdist COVID-19, annars taldist greining vantar = greining tókst ekki; fyrir annan og þriðja endapunkt taldist greining vantar = greining tókst ekki.

b. < neðri mörk magngreiningar LLOQ (markgildi fannst ekki).

c. Skilgreint sem ALAT gildi innan eðlilegra marka: rússnesk rannsóknarsetur ≤ 31 ein./l hjá konum og ≤ 41 ein./l hjá körlum; öll önnur rannsóknasetur ≤ 34 ein./l hjá konum og ≤ 49 ein./l hjá körlum.

d. p-gildi < 0,0001.

e. Ekki leiðrétt fyrir fjölbreytileika.

MYR202 rannsóknin

Í rannsókninni MYR202, voru 56 af 118 sjúklingum með langvinna HDV sýkingu og yfirstandandi veirueftirmyndun, sem höfðu áður fengið meðferð með interferónum, sem máttu ekki fá meðferð með interferónum eða voru með skorpulífur, slembiraðað til að fá búlevirtíð 2 mg + TDF (N = 28) eða TDF eitt og sér (N = 28) í 24 vikur. Í viku 24, höfðu 21% sjúklinga í hópnum sem fékk búlevirtíð 2 mg + TDF náð samsettri svörun, 54% höfðu náð ógreinanlegu HDV RNA (skilgreint sem < greiningarmörk [LOD], þar sem LOD var 14 a.e./ml) eða lækkun sem nam $\geq 2 \log_{10}$ a.e./ml og 43% höfðu náð eðlilegu ALAT. Í viku 24 hafði enginn sjúklingur í hópnum sem fékk TDF náð samsettri svörun, 4% höfðu náð ógreinanlegu HDV RNA eða lækkun HDV RNA sem nam $\geq 2 \log_{10}$ a.e./ml og 7% höfðu náð eðlilegu ALAT (eðlilegt ALAT var skilgreint sem ≤ 31 a.e./l hjá konum og ≤ 41 a.e./l hjá körlum).

MYR203 rannsóknin

Í rannsókninni MYR203 voru alls 15 sjúklingar meðhöndlaðir með búlevirtíði sem nam 2 mg daglega í 48 vikur. Í þessu takmarkaða gagnamengi voru upplýsingar um verkun og öryggi ekki verulega frábrugðnar því sem kom fram hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur. Veirufræðilegt bakslag kom fram hjá tveimur sjúklingum, hugsanlega vegna skorts á meðferðarfylgni.

Önæmingargeta

Búlevirtíð getur örvað mótefni gegn lyfinu (ADA), eins og greinst hefur í klínískum rannsóknum með ELISA-prófi (enzyme-linked immunosorbent assay). Í rannsóknum MYR203 og MYR301 komu samtals 64 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með búlevirtíð 2 mg einlyfjameðferð í 48 vikur til greina fyrir mat á myndun mótefnis gegn lyfinu; 18 þessara sjúklinga (28,1%) voru jákvæðir fyrir myndun mótefnis gegn lyfinu, þar af voru 3 sjúklingar (4,7%) jákvæðir fyrir mótefni gegn lyfinu í upphafi.

Engar vísbendingar eru um breytingar á lyfjahvörfum, öryggi eða verkun búlevirtíðs hjá þessum sjúklingum.

Börn

Sjá upplýsingar í kafla 4.2 og 5.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

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

Dreifing

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

Umbrot

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

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

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

Byggt á *in vitro* rannsóknum er ekki búist við neinum klínískt marktækum milliverkunum hvað varðar algengustu útlæðisferjurnar (efflux transporters) (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 og MATE2K) og upptökuferjurnar (uptake transporters) (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 og OCT2). Vart varð við sértæka milliverkun *in vitro* í tengslum við flutningspólýpeptíð lífrænna anjóna, OATP1B1 og OATP1B3, og voru IC₅₀ gildin 0,5 og 8,7 µM í þessari sömu röð.

Brotthvarf

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

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Aldraðir

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

Börn

Lyfjahlvörf búlevirtíðs hjá börnum hafa ekki verið metin í klínískri rannsókn. Ráðleggingar um skammta handa börnum 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 10 kg eru byggðar á útsetningu fyrir þéttni búlevirtíðs hjá börnum sem samsvarar þéttni sem fram hefur komið hjá fullorðnum með HDV sýkingu sem fengu meðferð með búlevirtíði 2 mg einu sinni á dag. Búist er við að hermun á plasmaútsetningu við jafnvægi með skömmtun búlevirtíðs byggð á líkamsþyngd (sjá kafla 4.2) einu sinni á dag með inndælingu undir húð hjá börnum sé innan öruggar útsetningar sem hefur verun sem sést hefur með 2 mg búlevirtíð inndælingu undir húð einu sinni á dag hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

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

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymslupól

2 ár.

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

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C-8 °C). Geymið hettuglösin í öskjunni til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri með gúmmítappa úr brómóbútýli eða klóróbútýli, innsiglað með smelluloki (ál með plastskífu)

Pakkningastærð með 30 hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas er aðeins einnota og fleygja þarf umfram magni af ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt. Afhenda skal sjúklingi sæft vatn fyrir stungulyf, sprautur (með nauðsynlegri kvörðun í samræmi við skammtinn sem á að gefa), sprautunálar og sprittþurrkur.

Notkunarleiðbeiningar

Taka skal hettuglasið með búlevirtíði úr kæli stuttu áður en inndæling er framkvæmd og fjarlægja þarf bláa smellulokið. Taka skal einnota sprautu og festa sprautunálina á sprautuna til þess að hægt sé að draga 1 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf upp í sprautuna. Síðan skal stinga sprautunálinni á sprautunni sem inniheldur sæft vatn fyrir stungulyf í hettuglasið með búlevirtíði gegnum gúmmítappann. Síðan er sæfðu vatni fyrir stungulyf sprautað úr sprautunni í hettuglasið með búlevirtíði og hettuglasinu með búlevirtíði sveiflað varlega þar til tær lausn kemur fram. Draga þarf nauðsynlegt magn fyrir skammtinn sem á að gefa úr hettuglasinu með búlevirtíði aftur upp í sömu sprautuna með sömu sprautunálinni (sjá töfluna hér fyrir neðan).

Nauðsynlegt rúmmál skammta sem draga þarf upp fyrir gjöf búlevirtíðs

Búlevirtíð skammtur	Nauðsynlegt rúmmál blandaðs búlevirtíðs sem þarf að draga upp
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

Síðan þarf að losa sprautunálina af sprautunni og festa nál til inndælingar undir húð á sprautuna og fjarlægja loftbólur sem eftir eru í sprautunni áður en inndælingin fer fram. Síðan er búlevirtíð lausnin gefin með inndælingu undir húð.

Förgun lyfs og aukabúnaðar

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1446/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. júlí 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. júlí 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

1. Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

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

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

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

2. Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

HEPCLUDEX 2 mg stungulyfsstofn, lausn
búlevirtíð

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn
30 einnota hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglösinn í öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1446/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

HEPCLUDEX

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

HEPCLUDEX 2 mg stungulyfsstofn
búlevirtíð
Til notkunar undir húð eftir blöndun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 mg

6. ANNÆÐ

Geymið í kæli.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Hepcludex 2 mg stungulyfsstofn, lausn búlevirtíð

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

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

Ef barninu hefur verið ávísað Hepcludex skaltu athuga að öllum upplýsingum í fylgiseðlinum er beint til barnsins (þá skaltu lesa „barnið“ í staðinn fyrir „þú“).

1. Upplýsingar um Hepcludex og við hverju það er notað

Upplýsingar um Hepcludex

Hepcludex inniheldur virka efnið búlevirtíð sem er veirulyf.

Við hverju Hepcludex er notað

Hepcludex er notað til að meðhöndla sýkingu af völdum langvarandi (langvinna) lifrabólgu með delta veiru (HDV) hjá fullorðnum og börnum 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 10 kg með tempraðan lifrarsjúkdóm (þegar lifrin er enn starfhæf).

Sýking af völdum lifrabólgu með delta veiru veldur bólgu í lifrinni.

Hvernig Hepcludex virkar

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

2. Áður en byrjað er að nota Hepcludex

Ekki má nota Hepcludex:

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

1. Ef lifrin starfar ekki nægilega vel. Ekki er vitað hversu vel Hepcludex virkar við slíkar aðstæður; ef lifrin starfar ekki vel er ekki mælt með notkun Hepcludex.
2. Ef þú ert með nýrnasjúkdóm eða ef próf hafa sýnt fram á nýrnakvilla. Áður en meðferð fer fram og meðan á henni stendur pantar læknirinn hugsanlega blóðrannsóknir til að athuga hversu vel nýrun starfa;
3. Ef þú ert með HIV sýkingu eða lifrabólgu C. Ekki er vitað hversu vel Hepcludex virkar við þessar aðstæður; læknirinn pantar hugsanlega blóðrannsóknir til að athuga stöðu sýkingar af völdum HIV eða lifrabólgu C.

Börn og unglingar

Börn yngri en 3 ára eða sem vega minna en 10 kg eiga ekki að fá meðferð með Hepcludex.

Notkun annarra lyfja samhliða Hepcludex

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

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

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

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

1. krabbameinsmeðferðir (t.d. dasatinib, dósetaxel, ibrutinib, paklítaxel);
2. andhistamín sem notuð eru við ofnæmi (t.d. ebastín, fexófenadín);
3. ónæmislyf (t.d. everólímus, sírólímus, takrólímus);
4. lyf til meðferðar við lifrabólgu C og HIV (t.d. darúnávír, glekaprevír, grasóprevír, indinávír, maravírok, parítaprevír, sakínávír, símeprevír, típranávír, voxilaprevír);
5. lyf við sykursýki (t.d. glíbenklamíð, nateglíníð, repaglíníð);
6. lyf við ristuflunum (t.d., avanafil, síldenafil, vardenafil);
7. lyf notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting og hjartasjúkdóma (t.d. olmesartan, telmisartan, valsartan);
8. statín, lyf sem notuð eru við háu kólesteróli í blóði (t.d. atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín, símvastatín);
9. skjaldkirtilshormón sem notuð eru til að meðhöndla skjaldkirtilskvilla;
10. alfentaníl, lyf sem inniheldur ópíóíða og er notað til að meðhöndla slæma verki;
11. bósentan, notað við háþrýstingi í lungnaslagæðum;
12. búspirón, kvíðalyf;
13. búdesóníð, notað við astma og langvinnri lungnateppu;
14. kóníaptan og tolvaptan, notuð til að meðhöndla blóðnatríumlækkun (lág natríumgildi);
15. darífenasín, notað til að meðhöndla þvagleka;
16. drónedarón, hjartalýf við taktruflunum;
17. eletriptan, notað við mígrenihöfuðverkjum;
18. eplerenón, notað við háum blóðþrýstingi;
19. estrón-3-súlfat, hormónalyf vegna tíðahvarfa;

20. felódipín og nísoldipín (hjartalyf);
21. lómítapíð, notað við háu kólesteróli í blóði;
22. lúrasídón og quetiapín, geðrofslyf við geðtruflunum;
23. mídasólam og tríasólam, lyf til að meðhöndla svefnleysi og til deyfingar (til að koma í veg fyrir verki við skurðaðgerð);
24. naloxegól, notað til að meðhöndla ávanabindingu við lyf sem innihalda ópíóíða og notuð eru við slæmum verkjum;
25. tíkagrelor, segavarnarlyf til að koma í veg fyrir blóðstorknun.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

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

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

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

Akstur og notkun véla

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

Hepcludex inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Hepcludex

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

Skömmun

Hepcludex á að gefa einu sinni á dag, sem inndælingu rétt undir húðina.

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

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur af Hepcludex handa fullorðnum er 2 mg einu sinni á dag.

Ráðlagður skammtur af Hepcludex handa sjúklingum 3 ára til yngri en 18 ára fer eftir þyngd, eins og fram kemur í töflunni hér fyrir neðan.

Aldur/þyngd	Skammtur	Magn til inndælingar
Börn 3 ára eða eldri sem vega 35 kg eða meira	2 mg, einu sinni á dag	1,0 ml
Börn 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 25 kg en minna en 35 kg	1,5 mg, einu sinni á dag	0,75 ml
Börn 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 10 kg en minna en 25 kg	1 mg, einu sinni á dag	0,5 ml

Læknirinn lætur þig vita hversu lengi þú átt að nota lyfið.

Ef notaður er stærri skammtur Hepcludex en mælt er fyrir um

Ef þú telur að þú hafir notað meira en mælt er fyrir um skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Ef gleymist að nota Hepcludex

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

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

Ef hætt er að nota Hepcludex

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

- höfuðverkur
- kláði
- viðbrögð á stungustað sem kunna m.a. að vera þroti, roði, erting, mar, kláði, útbrot, hersli, sýking eða staðbundnir verkir

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

- sundl
- ógleði
- þreyta
- flensulík veikindi
- liðverkir

Eftirfarandi aukaverkanir eru **sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmi (skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð).

Einkenni ofnæmisviðbragða geta m.a. verið:

- mæði eða mäsandi öndun
- þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi (ofnæmisbjúgur)
- húðútbrot
- breytingar á blóðþrýstingi eða hjartslætti.

Einkenni bráðafnæmis eru þau sömu og ofnæmis, en alvarlegri og krefjast tafarlausrar læknishjálpar.

Blóðrannsóknir kunna einnig að sýna eftirfarandi:

- hækkun gallskýra í blóði (mjög algengar)
- fjölgun hvítu blóðfrumna (rauðkyrningar) (algengar)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Hepcludex

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í kæli (2 °C-8 °C). Geymið hettuglösin í öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hepcludex inniheldur

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

Önnur innihaldsefni eru: vatnsfrítt natríumkarbónat, natríumvetniskarbónat, mannitól, saltsýra, natríumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Hepcludex og pakkningastærðir

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

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

7. Þrepaskiptar leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila varðandi inndælingu

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

Áður en meðferð er hafin með lyfinu heima við sýnir læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn þér hvernig skuli undirbúa og sprauta Hepcludex. Þessar leiðbeiningar sýna hvernig undirbúa og sprauta má Hepcludex. Ræddu við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst, ef spurningar vakna eða ef þörf er á frekar upplýsingum eða aðstoð. Taktu þér nægan tíma til að fara gætilega að undirbúningi og gjöf.

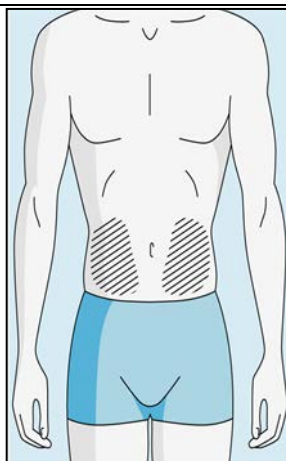
Ef barninu hefur verið ávísað Hepcludex en það getur ekki gefið sér það sjálft, skaltu athuga að öllum upplýsingum í þessum þrepaskiptu leiðbeiningum til að gefa sér sjálfur Hepcludex er beint til þín, sem umönnunaraðila barnsins.

Börn og unglingar skulu aðeins sprauta sig sjálf með lyfinu eftir að hafa fengið þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni og undir eftirliti fullorðins umönnunaraðila.

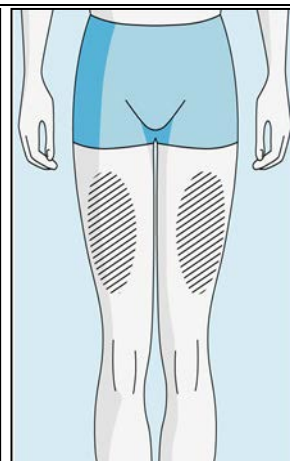
Stungustaðir

Bestu staðirnir til að sprauta lyfinu eru kviður og ofarlega á læri, eins og sýnt er á myndunum. Til þess að minnka líkur á viðbrögðum á stungustað er hægt að skipta reglulega um staðinn þar sem Hepcludex er sprautað. Ekki sprauta Hepcludex í eftirfarandi svæði: hné, nára, neðarlega eða innan á rasskinnum, beint í æð, kringum nafla, í örvef, mar, fæðingarblett, ör eftir skurðaðgerð, húðflúr eða brunasár, eða á staði þar sem viðbrögð hafa komið fram á stungustað.

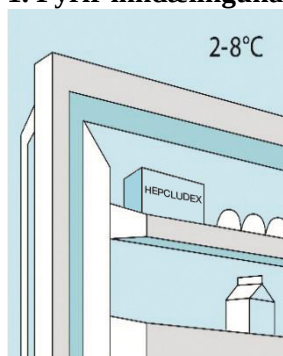
Kviður



Efri hluti læra

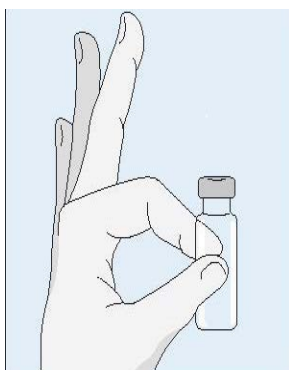


1. Fyrir inndælinguna



1A
Geymsla

Geymið hettuglös með Hepcludex í upprunalegum umbúðum í kæli (2-8 °C) til þess að verja Hepcludex gegn ljósi.



1B
Undirbúningur skammta

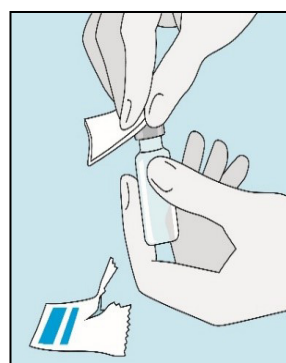
Eftirfarandi leiðbeiningar eru ætlaðar til að leysa upp stakan skammt.



1C
Handþvottur

Þvoið hendurnar vel með sápu og volgu vatni og þurrkið þær með hreinu handklæði.

Þegar hendurnar eru orðnar hreinar **skal ekki** snerta aðra fleti en lyfið, búnað sem því tengist og svæðið kringum stungustaðinn.

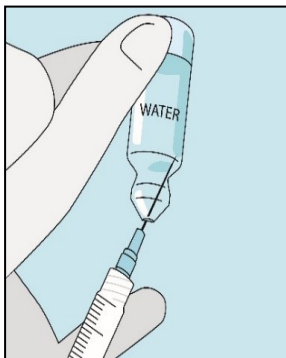


1D
Hreint hettuglas

Strjúkið efsta hluta hettuglassins með nýrri sprittþurrku og láta þorna.

Ef gúmmíhlutinn efst á því er snertur eftir að hann er hreinsaður skal hreinsa hann aftur með nýrri sprittþurrku.

2. Blöndun fyrir inndælingu



2A
Sæft vatn dregið upp

Takið upp sprautuna og setjið lengri nálina á hana.

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

Togið plastlokið af.

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

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



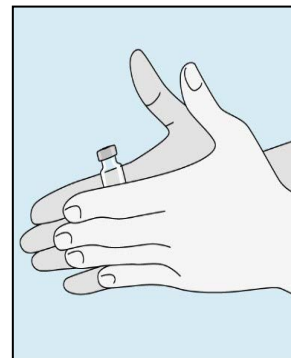
2B
Sæfðu vatni sprautað í duftið

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

Setjið nálina með sæfða vatninu á ská í hettuglasið.

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

Takið nálina úr hettuglasinu og setjið sprautuna og nálina á öruggan stað.



2C
Hepcludex blandað varlega

Sláið varlega á hettuglasið með Hepcludex með fingurgómunum í 10 sekúndur til þess að duftið byrji að leysast upp.

Rúllið síðan hettuglasinu varlega á milli handanna til að tryggja að lyfið blandist vel. Gangið úr skugga um að duftið loði ekki við hliðar hettuglassins.

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



2D
Skóðið Hepcludex

Leggið glasið til hliðar þegar duftið byrjar að leysast upp til að leyfa því að leysast algjörlega upp.

Eftir að slegið hefur verið létt á hettuglasið gæti það tekið allt að 3 mínútur að leysast upp.



2E
Hepcludex reiðubúið til inndælingar

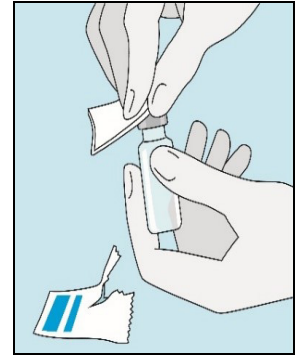
Þegar Hepcludex er fullkomlega uppleyst á lausnin að vera tær.

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

Ef lausnin virðist freyða eða er gulleit skal gefa henni lengri tíma til að leysast upp. Ef vart verður við loftbólur skal slá létt á hettuglasið þar til þær hverfa.

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

Nota verður blandað Hepcludex tafarlaust.

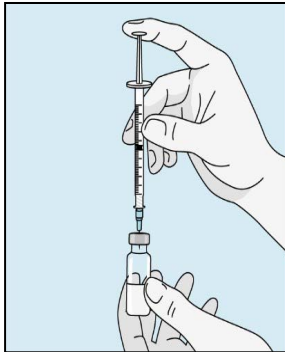


2F
Hreinsið hettuglasið

Hreinsið efsta hluta hettuglassins með Hepcludex aftur með nýrri sprittþurrku.

Látið þorna.

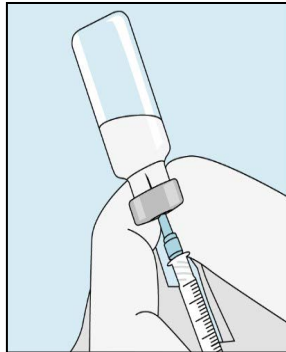
3. Skammti sprautað



3A
Nálin sett í hettuglasið

Takið sprautuna upp.

Stingið nálinni í hettuglasið með uppleystu Hepcludex.



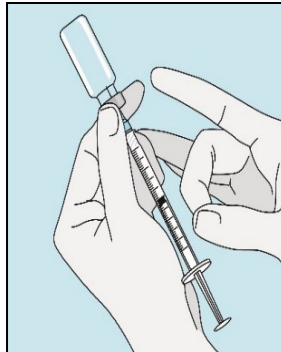
3B
Hepcludex dregið upp

Snúið hettuglasinu varlega á hvolf.

Gangið úr skugga um að oddurinn á nálinni sé alltaf undir yfirborði Hepcludex lausnarinnar til að koma í veg fyrir að loftbólur komist inn í sprautuna.

Athugið aftur magnið sem á að sprauta, með því að nota töfluna sem heitir *Ráðlagður skammtur* í kafla 3 í fylgiseðlinum.

Togið hægt í bulluna til að draga upp nauðsynlegt magn af vökva.



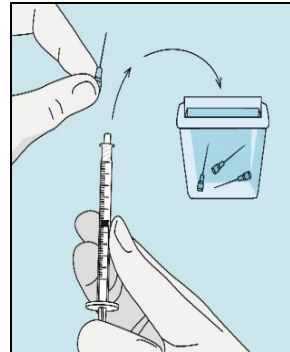
3C
Undirbúningi lokið

Sláið létt í sprautuna eða veltið henni og ýtið á bulluna til að fjarlægja umfram magn lofts og loftbólur.

Til þess að tryggja að endanlegt magn í sprautunni sé rétt magn af Hepcludex lausn getur þurft að toga bulluna aftur fyrir kvarðann á sprautunni.

Fjarlægið nálina og sprautuna varlega úr hettuglasinu.

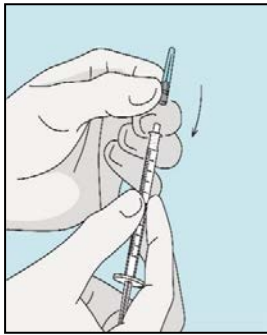
Mikilvægt! Fargið hettuglasinu eftir notkun, þar með talið öllum afgangsvökva.



3D
Skipt um nál og henni fleygt

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

Mikilvægt! Ekki má setja plastlokið aftur á nálina.



3E
Nál fest á til inndælingar

Setjið styttri nálina á sprautuna.

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

Togið plastlokið af.



3F
Stungustaður valinn

Veljið annan stað en fyrir síðustu inndælingu.

Hreinsið stungustaðinn með nýrri sprittþurrku.

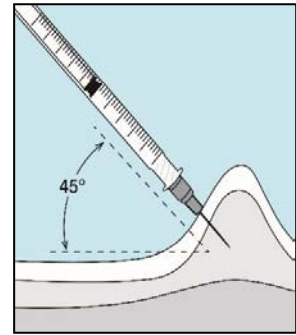
Byrjið í miðjunni, beitið þrýstingi og hreinsið með hringlaga hreyfingu út á við.

Mikilvægt! Látið svæðið þorna.



3G
Stungustaður undirbúinn

Klípið og haldið í húðina umhverfis stungustaðinn.



3H
Inndæling Hepcludex

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

Þrýstið bullunni hægt alla leið inn til að sprauta Hepcludex.

Fjarlægið nálina úr húðinni.

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