

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HEPCLUDEX 2 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat bulevirtide-acetaat overeenkomend met 2 mg bulevirtide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie)

Het poeder is wit tot gebroken wit.

Na reconstitutie: oplossing met een pH van ongeveer 9,0 en osmolaliteit van ongeveer 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hepcludex is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 10 kg met gecompenseerde leverziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag uitsluitend worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met HDV-infectie.

Dosering

Bulevirtide moet eenmaal daags (elke 24 uur $\pm$ 4 uur) worden toegediend via subcutane injectie als monotherapie of gelijktijdig met een nucleoside/nucleotide-analoog voor de behandeling van onderliggende hepatitis B-virus (HBV)-infectie.

De aanbevolen dosering bulevirtide bij volwassen patiënten is 2 mg eenmaal daags.

De aanbevolen dosering bulevirtide bij pediatrische patiënten is gebaseerd op het gewicht zoals vermeld in onderstaande tabel.

Dosering voor pediatrische patiënten die bulevirtide 2 mg poeder voor oplossing voor injectie gebruiken

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering van gereconstitueerd bulevirtide 2 mg poeder voor oplossing voor injectie (ml)	Dagelijkse dosis bulevirtide
10 kg tot < 25 kg	0,5 ml	1 mg
25 kg tot < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg en meer	1 ml	2 mg

Zie rubriek 4.4 voor informatie over gelijktijdige toediening met nucleoside/nucleotide-analogen voor de behandeling van HBV-infectie.

Behandelingsduur

De optimale behandelingsduur is niet bekend. De behandeling moet worden voortgezet zolang er sprake is van klinisch voordeel.

Stopzetting van de behandeling moet worden overwogen in het geval van aanhoudende (6 maanden) HBsAg-seroconversie of verlies van virologische en biochemische respons.

Gemiste doses

Als er een injectie is overgeslagen en er minder dan 4 uur is verstreken sinds het geplande tijdstip, moet de injectie zo snel mogelijk worden toegediend. De tijd tot de volgende injectie wordt niet berekend vanaf het tijdstip van de 'inhaal'-injectie, maar volgens het eerder vastgestelde injectieschema. Het gebruikelijke toedieningspatroon moet de volgende dag dus op het geplande tijdstip worden hervat.

Als er een injectie is overgeslagen en er meer dan 4 uur is verstreken sinds het geplande tijdstip, mag de gemiste dosis niet worden toegediend.

De volgende injectie vindt dan de volgende dag op het geplande tijdstip plaats volgens het gebruikelijke schema (injectie van de voorgeschreven dosis zonder verdubbeling).

Als de injectie per ongeluk meer dan 4 uur na het geplande tijdstip is toegediend, moet de volgende injectie op het gebruikelijke tijdstip worden toegediend (d.w.z. volgens het oorspronkelijke schema).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten ouder dan 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken met bulevirtide uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornis. De nierfunctie moet nauwlettend worden gecontroleerd. Tijdens de behandeling kan een verhoging van de concentratie galzouten optreden. Als gevolg van de uitscheiding van galzouten door de nieren kan de concentratie galzouten sterker verhoogd zijn bij patiënten met nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte-klasse A) is geen dosisaanpassing nodig. De veiligheid en werkzaamheid van bulevirtide bij patiënten met gedecompenseerde cirrose zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bulevirtide bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld in klinische onderzoeken. De aanbevolen dosering bulevirtide voor pediatrische patiënten van 3 jaar en

ouder met een gewicht van ten minste 10 kg met gecompenseerde leverziekte is gebaseerd op populatiefarmacokinetische/farmacodynamische modellen en simulatie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutaan gebruik. Bulevirtide mag worden geïnjecteerd op plaatsen zoals de buik of het bovenste deel van het bovenbeen.

Patiënten die het product zelf toedienen of verzorgers die het product toedienen, dienen een passende training te krijgen om het risico op reacties op de injectieplaats tot een minimum te beperken.

De patiënt of de verzorger dient de ‘Stapsgewijze injectiehandleiding’ die in de doos worden meegeleverd, nauwkeurig op te volgen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

HDV- en HBV-genotype

HDV-genotype 1 kwam het meest voor in de klinische-proefpopulatie. Het is niet bekend of het HDV- of HBV-genotype van invloed is op de klinische werkzaamheid van bulevirtide.

Gedecompenseerde leverziekte

De farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van bulevirtide bij patiënten met gedecompenseerde cirrose zijn niet vastgesteld. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte.

Co-infectie met HBV

De onderliggende HBV-infectie moet gelijktijdig worden behandeld volgens de huidige behandelingsrichtlijnen. In het klinische onderzoek MYR202 naar bulevirtide werden alleen patiënten opgenomen met tekenen van actieve hepatitis ondanks behandeling met nucleoside/nucleotide-analoog; tenofovirdisoproxilfumaraat werd gelijktijdig met bulevirtide toegediend. Nauwkeurige controle van HBV-DNA-niveaus wordt aangeraden.

Exacerbatie van hepatitis na beëindiging van de behandeling

Stopzetting van de behandeling met bulevirtide kan leiden tot reactivering van HDV- en HBV-infecties en exacerbatie van hepatitis. Wanneer de behandeling wordt stopgezet, dienen de leverfunctietests met inbegrip van transaminasespiegels en de virale belasting van HBV-DNA en HDV-RNA nauwlettend te worden gecontroleerd.

Co-infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) en hepatitis C-virus (HCV)

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een co-infectie met hiv of HCV.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro is aangetoond dat bepaalde geneesmiddelen het bulevirtide-doelwit natriumtaurocholaat cotransporterend polypeptide (NTCP) kunnen remmen. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen (bijvoorbeeld sulfasalazine, irbesartan, ezetimibe, ritonavir en ciclosporine A) wordt niet aanbevolen.

Uit voorzorg is nauwlettende klinische controle aangewezen wanneer NTCP-substraten (bijvoorbeeld estron-3-sulfaat, fluvastatine, atorvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine en schildklierhormonen) gelijktijdig met bulevirtide worden toegediend. Zo mogelijk moet gelijktijdige toediening van deze substraten worden vermeden.

In vitro werd remming van OATP1B1/3-transporters door bulevirtide waargenomen, maar alleen bij een concentratie $\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$, die *in vivo* pas wordt bereikt na toediening van hoge doses bulevirtide (10 mg subcutaan). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend. Uit voorzorg is nauwlettende klinische controle aangewezen bij gelijktijdige toediening van OATP1B1/3-substraten (bijvoorbeeld atorvastatine, bosentan, docetaxel, fexofenadine, glecaprevir, glyburide (glibenclamide), grazoprevir, nateglinide, paclitaxel, paritaprevir, pitavastatine, pravastatine, repaglinide, rosuvastatine, simprevir, simvastatine, olmesartan, telmisartan, valsartan, voxilaprevir). Zo mogelijk moet gelijktijdige toediening van deze substraten worden vermeden.

Uit een klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek dat gelijktijdige toediening van tenofovir en bulevirtide geen invloed had op de farmacokinetiek van tenofovir.

Er werd *in vitro* geen CYP-remming door bulevirtide waargenomen in klinisch relevante concentraties. In een klinisch onderzoek werd echter een stijging waargenomen van ongeveer 40% van het geometrisch gemiddelde van de waarden voor de partiële $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ van gelijktijdig toegediende midazolam (CYP3A4-substraat) in combinatie met een hoge dosis bulevirtide (10 mg) en tenofovir (245 mg), terwijl voor alleen tenofovir geen significante invloed op de $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ van midazolam werd gevonden. Uit voorzorg is nauwlettende klinische controle aangewezen voor gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die gevoelige CYP3A4-substraten zijn (bijvoorbeeld ciclosporine, carbamazepine, simvastatine, sirolimus en tacrolimus).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van bulevirtide bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van bulevirtide te vermijden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptiemiddelen gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bulevirtide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er moet daarom worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met bulevirtide moet worden

gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van bulevirtide op de vruchtbaarheid. Bij dieronderzoek werden geen effecten van bulevirtide op mannelijke of vrouwelijke paring en vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bulevirtide heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten er wel op gewezen worden dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met bulevirtide (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn verhoging van de concentratie galzouten (zeer vaak), hoofdpijn (zeer vaak), pruritus (zeer vaak) en injectieplaatsreacties (zeer vaak). Verhogingen van de concentratie galzouten waren doorgaans asymptomatisch en reversibel na stopzetting van de behandeling.

De vaakst gemelde ernstige bijwerking is een exacerbatie van hepatitis na stopzetting van de behandeling met bulevirtide, die mogelijk verband houdt met virologische rebound na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op gepoolde gegevens uit klinische onderzoeken bij volwassenen en postmarketingervaringen.

Bijwerkingen zijn in de onderstaande lijst gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$).

Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Vaak	Eosinofilie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reactie ^a
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Misselijkheid
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Toename van totale hoeveelheid galzouten
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Pruritus
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Vaak	Artralgie

Frequentie	Bijwerking
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak	Injectieplaatsreacties ^b
Vaak	Vermoeidheid
Vaak	Influenza-achtige ziekte

a Bijwerking geïdentificeerd via postmarketingbewaking

b Omvat injectieplaatserytheem, injectieplaatsreactie, injectieplaatspijn, injectieplaatsverharding, injectieplaatszwelling, injectieplaatsrash, injectieplaatshematoom, injectieplaatspruritus en injectieplaatsdermatitis.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Toename van totale hoeveelheid galzouten

Asymptomatische galzoutverhogingen, geassocieerd met het werkingsmechanisme van bulevirtide, werden zeer vaak waargenomen in klinische onderzoeken met bulevirtide. De galzoutverhogingen verdwenen na stopzetting van de behandeling met bulevirtide.

Als gevolg van renale excretie van galzouten kan de verhoging van galzouten groter zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het langetermijneffect (> 96 weken) van deze galzoutverhoging veroorzaakt door bulevirtide.

Injectieplaatsreacties

Bulevirtide is bedoeld voor subcutane injectie en gaat gepaard met risico's op injectieplaatsreacties, waaronder zwelling, roodheid, irritatie, jeuk, infectie, hematoom, huiduitslag, verharding en lokale pijn. Deze lokale reacties zijn waarschijnlijker als de injectie per ongeluk verkeerd wordt geplaatst of als de oplossing per ongeluk verkeerd naar het zachte weefsel wordt geleid.

Eosinofilie

Verhogingen van het aantal eosinofielen werden vaak waargenomen bij patiënten die met bulevirtide werden behandeld. Er waren geen geassocieerde klinische gevolgen, leverbijwerkingen of significante levergerelateerde laboratoriumafwijkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering met bulevirtide bij de mens. Bij een overdosis moet de patiënt op verschijnselen van toxiciteit worden gecontroleerd, en waar nodig moet ondersteunende standaardbehandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, andere antivirale middelen. ATC-code: J05AX28

Werkingsmechanisme

Bulevirtide blokkeert de opname van HBV en HDV in hepatocyten door zich te binden aan NTCP, een galzouttransporter die als essentiële HBV/HDV-ingangsreceptor dient, en dat te inactiveren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en veiligheid van bulevirtide werden onderzocht in één fase 3-onderzoek en twee fase 2-onderzoeken. Geïnccludeerd werden patiënten met chronische HDV-infectie en actieve hepatitis. De populatie van deze drie onderzoeken was voornamelijk Kaukasisch en HDV-genotype 1 kwam het meest voor.

Onderzoek MYR301

In onderzoek MYR301 werden 100 van de 150 patiënten met chronische HDV-infectie gerandomiseerd voor het ontvangen van onmiddellijke behandeling met eenmaal daags bulevirtide 2 mg (N=49) of voor behandeling uitgesteld voor 48 weken (N=51). Randomisatie werd gestratificeerd door de aanwezigheid of afwezigheid van gecompenseerde cirrose.

Van de 49 patiënten in de groep van de onmiddellijke behandeling was de gemiddelde leeftijd 44 jaar; 61% was man, 84% was wit en 16% was Aziatisch. Van de 51 patiënten in de groep van de vertraagde behandeling was de gemiddelde leeftijd 41 jaar; 51% was man, 78% was wit en 22% was Aziatisch. Alle 100 patiënten hadden een infectie met HDV-genotype 1.

De kenmerken bij aanvang waren gebalanceerd tussen de groep van de onmiddellijke behandeling en de groep van de uitgestelde behandeling. Van de patiënten die 2 mg bulevirtide ontvingen bij aanvang, was het gemiddelde plasma-HDV-RNA 5,1 log₁₀ IE/ml, de gemiddelde ALAT was 108 E/l, 47% van de patiënten had een voorgeschiedenis van cirrose en 53% had ervaring met interferon. Tijdens het onderzoek (in week 48) ontving 63% van deze patiënten bijkomende therapie volgens de standaardzorg voor hun onderliggende HBV-infectie: de meest voorkomende bijkomende medicijnen waren producten die tenofovirdisoproxilfumaraat of tenofoviralafenamide bevatten (49%) en entecavir (14%).

In de onderstaande tabel staan de virologische en biochemische resultaten voor onmiddellijke behandeling met eenmaal daags bulevirtide 2 mg en uitgestelde behandeling in week 48.

	Week 48 ^a	
	Bulevirtide 2 mg (onmiddellijke behandeling) (N=49)	Uitgestelde behandeling (N=51)
Niet-detecteerbaar^b HDV-RNA of daling van HDV-RNA met ≥ 2 log₁₀ IE/ml en ALAT-normalisatie^c	45% ^d	2%
Niet-detecteerbaar^b HDV-RNA of daling van HDV-RNA met ≥ 2 log₁₀ IE/ml	71% ^e	4%
ALAT-normalisatie^c	51% ^e	12%

a. Voor het eerste eindpunt werd voor ontbrekende waarden de 'last observation carrying forward' (LOCF) gebruikt indien COVID-19-gerelateerd; anders, ontbrekend = gefaald; voor de tweede en derde eindpunten, ontbrekend = gefaald.

b. < ondergrens van kwantificatie LLOQ (doelwit niet gedetecteerd).

c. Gedefinieerd als een ALAT-waarde binnen het normale bereik: Russische locaties, ≤ 31 E/l voor vrouwen en ≤ 41 E/l voor mannen; alle overige locaties, ≤ 34 E/l voor vrouwen en ≤ 49 E/l voor mannen.

d. p-waarde < 0,0001.

e. Niet multipliciteit-gecontroleerd.

Onderzoek MYR202

In onderzoek MYR202 werden 56 van de 118 patiënten met chronische HDV-infectie en aanhoudende virale replicatie die interferon-ervaring hadden, een contra-indicatie tegen interferon hadden of cirrotisch waren, gerandomiseerd voor het ontvangen van bulevirtide 2 mg + TDF (N=28) of enkel TDF (N=28) gedurende 24 weken. In week 24 behaalde 21% van de patiënten in de groep van bulevirtide 2 mg + TDF een gecombineerde respons, 54% behaalde niet-detecteerbaar HDV-RNA

(gedefinieerd als < detectielimiet [LOD], waarbij LOD 14 IE/ml was) of daling met $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml en 43% behaalde ALAT-normalisatie. In week 24 behaalden geen van de patiënten in de TDF-groep een gecombineerde respons, 4% behaalde niet-detecteerbaar HDV-RNA of daling van HDV-RNA met $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml en 7% behaalde ALAT-normalisatie (normale ALAT was gedefinieerd als ≤ 31 E/l voor vrouwen en ≤ 41 E/l voor mannen).

Onderzoek MYR203

In onderzoek MYR203 werden in totaal 15 patiënten gedurende 48 weken behandeld met bulevirtide 2 mg per dag. In deze beperkte dataset verschilden de werkzaamheids- en veiligheidsprofielen niet substantieel van die bij patiënten die gedurende 24 weken werden behandeld. Twee patiënten ontwikkelden virologische doorbraak, die mogelijk in verband stond met onvoldoende therapietrouw.

Immunogeniciteit

Bulevirtide beschikt over het potentieel om antigeneesmiddelantistoffen (ADA) te veroorzaken, zoals gedetecteerd in klinische onderzoeken met behulp van een ‘enzyme-linked immunosorbent assay’ (ELISA). In de onderzoeken MYR203 en MYR301 kwamen in totaal 64 patiënten die waren behandeld met 2 mg bulevirtide-monotherapie gedurende 48 weken in aanmerking voor beoordeling van ADA-prevalentie; 18 van deze patiënten (28,1%) waren positief voor ADA-prevalentie, waarvan 3 patiënten (4,7%) positief waren voor ADA bij aanvang.

Er is geen bewijs dat de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid van bulevirtide waren gewijzigd bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2 en 5.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van bulevirtide werden gekarakteriseerd na intraveneuze en subcutane toediening. Bij hogere doses nam de blootstelling aan bulevirtide disproportioneel toe terwijl de ogenschijnlijke klaring en het ogenschijnlijke distributievolume afnamen.

Distributie

Het geschatte distributievolume is kleiner dan het totale lichaamsvocht. *In-vitro*-plasma-eiwitbinding is hoog waarbij > 99% van de bulevirtide gebonden wordt aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Er werd geen biotransformatieonderzoek uitgevoerd voor bulevirtide. Bulevirtide is een lineaire peptide die bestaat uit L-aminozuren en naar verwachting wordt afgebroken tot kleinere peptiden en afzonderlijke aminozuren. Er worden geen actieve metabolieten verwacht.

Op basis van de resultaten van *in-vitro*-interactieonderzoeken gaf bulevirtide geen remming van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.

Er werd geen *in-vitro*-inductie van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 door bulevirtide waargenomen.

Op basis van de *in-vitro*-onderzoeken wordt geen klinisch relevante interactie verwacht voor de meest voorkomende effluxtransporters (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 en MATE2K) en opnametransporters (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 en OCT2). Er werd een specifieke *in-vitro*-interactie vastgesteld met de organische aniontransporterende polypeptiden OATP1B1 en OATP1B3 met IC₅₀-waarden van respectievelijk 0,5 en 8,7 μ mol/l.

Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers werd geen uitscheiding van bulevirtide in de urine waargenomen. Aangenomen wordt dat eliminatie via binding aan het doelwit (NTCP) de belangrijkste route is. Zowel de distributie als de eliminatie na meerdere doses daalde ten opzichte van de na de eerste dosis geschatte waarden. Accumulatie ratio's voor de dosis van 2 mg voor C_{max} en AUC waren ongeveer factor 2. Aangenomen wordt dat de steady state binnen de eerste weken van toediening zal worden bereikt. Nadat piekconcentraties waren bereikt, daalden de plasmaspiegels met $t_{1/2}$ van 4-7 uur.

Andere speciale patiëntgroepen

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken met bulevirtide uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken met bulevirtide uitgevoerd bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornis.

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten ouder dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van bulevirtide bij pediatrische patiënten is niet geëvalueerd in een klinisch onderzoek. Doseringaanbevelingen voor pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 10 kg zijn gebaseerd op de blootstelling waarbij de concentratie bulevirtide bij pediatrische patiënten overeenkomt met de concentraties die zijn waargenomen bij volwassenen met een HDV-infectie die worden behandeld met bulevirtide 2 mg eenmaal daags. Gesimuleerde steady-state plasmablootstellingen van op het gewicht gebaseerde dosering van bulevirtide (zie rubriek 4.2) eenmaal daags via subcutane injectie bij pediatrische patiënten zijn naar verwachting binnen de veilige en werkzame blootstellingen die gepaard gaan met 2 mg bulevirtide eenmaal daags via subcutane injectie bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Vanwege de aard en het werkingsmechanisme van het middel werden geen genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd.

Er werd een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling (pre- and post-natal development study, PPND) voltooid bij ratten waaruit geen bulevirtide-gerelateerde toxiciteit bleek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarbonaat, watervrij
Natriumwaterstofcarbonaat
Mannitol
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond voor 2 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Vanuit microbiologisch oogpunt wordt aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). De injectieflacons bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon met broombutyl- of chloorbutylrubberstop, afgedicht met een flip-off-dop (aluminium met plastic schijf).

Verpakkingsgrootte van 30 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en het resterende ongebruikte product moet op de juiste wijze worden verwijderd. De patiënt moet worden voorzien van steriel water voor injectie, spuiten (met de benodigde maatstreepjes volgens de toe te dienen dosis), naalden en alcoholdoekjes.

Instructies voor gebruik

Kort vóór de injectie moet de injectieflacon met bulevirtide uit de koelkast worden gehaald en de blauwe flip-off-dop worden verwijderd. Op het uiteinde van een spuit voor eenmalig gebruik moet een naald worden bevestigd om 1 ml steriel water voor injectie in de spuit op te zuigen. De injectienaald van de spuit met het steriele water voor injectie moet vervolgens via de rubberstop in de injectieflacon met bulevirtide worden gestoken. Vervolgens wordt het steriele water voor injectie vanuit de injectiespuit in de injectieflacon met bulevirtide geïnjecteerd en moet de injectieflacon voorzichtig heen en weer worden bewogen tot een heldere oplossing is verkregen. De vereiste inhoud voor de toe te dienen dosis uit de injectieflacon met bulevirtide moet terug in dezelfde spuit worden gezogen met dezelfde naald (zie onderstaande tabel).

Vereiste dosisvolumes die moeten worden opgezogen voor toediening van bulevirtide

Dosis bulevirtide	Vereist volume gereconstitueerd bulevirtide dat moet worden opgezogen
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

De naald moet vervolgens van de spuit worden verwijderd. Op deze spuit moet een naald voor subcutane injectie worden aangebracht. Voorafgaand aan de injectie moeten eventueel achtergebleven luchtballen uit de spuit worden verwijderd. De inhoud van de injectieflacon met bulevirtide wordt vervolgens subcutaan toegediend.

Verwijdering van geneesmiddelen en hulpcomponenten

Alle gebruikte componenten/afvalmaterialen moeten volgens de geldende voorschriften worden behandeld.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1446/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2020

Datum van laatste verlenging: 17 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

1. op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
2. steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HEPCLUDEX 2 mg poeder voor oplossing voor injectie
bulevirtide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 2 mg bulevirtide (als acetaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij natriumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat, mannitol, zoutzuur en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
30 injectieflacons voor eenmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik na reconstitutie.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. De injectieflacons bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1446/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

HEPCLUDEX

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

HEPCLUDEX 2 mg poeder voor injectie
bulevirtide
Subcutaan gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 mg

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Hepcludex 2 mg poeder voor oplossing voor injectie bulevirtide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Hepcludex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Stapsgewijze injectiehandleiding

Indien Hepcludex is voorgeschreven voor uw kind, houd er dan rekening mee dat alle informatie in deze bijsluiter is gericht aan uw kind (lees in dit geval ‘uw kind’ in plaats van ‘u’).

1. Wat is Hepcludex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Hepcludex?

Hepcludex bevat de werkzame stof bulevirtide, een antiviraal geneesmiddel.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hepcludex wordt gebruikt voor de behandeling van langdurige (chronische) infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij volwassenen en kinderen van 3 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 10 kg met gecompenseerde leverziekte (wanneer de lever nog goed genoeg werkt).

Infectie met hepatitis delta-virus veroorzaakt ontsteking van de lever.

Hoe werkt Hepcludex?

HDV maakt gebruik van een bepaald eiwit in levercellen om de cellen binnen te dringen. Bulevirtide, de werkzame stof in dit geneesmiddel, blokkeert het eiwit en voorkomt zo dat HDV in levercellen terechtkomt. Hierdoor kan de verspreiding van HDV in de lever worden verminderd en neemt de ontsteking af.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

1. U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Stop niet met de behandeling met Hepcludex, tenzij uw arts u dat aanraadt. Door te stoppen met de behandeling kan de infectie weer actief worden en kan uw ziekte verergeren.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

1. als uw lever niet goed genoeg werkt. Het is niet bekend hoe goed Hepcludex onder deze omstandigheden werkt. Als uw lever niet goed functioneert, wordt het gebruik van Hepcludex niet aanbevolen;
2. als u een nierziekte heeft of heeft gehad of als onderzoeken problemen met uw nieren aan het licht hebben gebracht. Voor en tijdens de behandeling kan uw arts bloedonderzoek laten doen om te controleren hoe goed uw nieren werken;
3. als u een hiv-infectie of hepatitis C heeft. Het is niet bekend hoe goed Hepcludex onder deze omstandigheden werkt. Uw arts kan bloedonderzoek laten doen om de status van uw hiv- of hepatitis C-infectie te controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen tot 3 jaar of met een gewicht van minder dan 10 kg mogen niet met Hepcludex worden behandeld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hepcludex nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Sommige geneesmiddelen kunnen een toename van de bijwerkingen van Hepcludex veroorzaken. U mag deze middelen niet gelijktijdig gebruiken. Daarom moet u contact opnemen met uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

1. ciclosporine, een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt;
2. ezetimibe, gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte in het bloed;
3. irbesartan, gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk en hartziekte;
4. ritonavir, gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie;
5. sulfasalazine, gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis, ulceratieve colitis (een heel erge ontsteking van de dikke darm die vaak terugkomt) en de ziekte van Crohn.

Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van Hepcludex versterken of verminderen. In sommige gevallen krijgt u bepaalde onderzoeken of kan uw arts de dosis aanpassen of u regelmatig controleren:

1. behandelingen tegen kanker (bijvoorbeeld dasatinib, docetaxel, ibrutinib, paclitaxel);
2. antihistaminica, gebruikt bij allergieën (bijvoorbeeld ebastine, fexofenadine);
3. geneesmiddelen die inwerken op het immuunsysteem (bijvoorbeeld everolimus, sirolimus, tacrolimus);
4. geneesmiddelen voor de behandeling van hepatitis C en hiv (bijvoorbeeld darunavir, glecaprevir, grazoprevir, indinavir, maraviroc, paritaprevir, saquinavir, simeprevir, tipranavir, voxilaprevir);
5. geneesmiddelen bij diabetes (bijvoorbeeld glibenclamide, nateglinide, repaglinide);
6. geneesmiddelen voor erectiestoornissen (bijvoorbeeld avanafil, sildenafil, vardenafil);
7. geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk en hartziekte (bijvoorbeeld olmesartan, telmisartan, valsartan);
8. statinen, geneesmiddelen die worden gebruikt bij een hoog cholesterolgehalte in het bloed (bijvoorbeeld atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine);

9. schildklierhormonen, gebruikt voor de behandeling van problemen met de schildklier;
10. alfentanil, een opioïde geneesmiddel voor de behandeling van ernstige pijn;
11. bosentan, gebruikt bij te hoge bloeddruk in de longvaten (pulmonale arteriële hypertensie);
12. buspiron, een geneesmiddel voor de behandeling van angst;
13. budesonide, gebruikt bij astma en COPD (chronische obstructieve longziekte);
14. conivaptan en tolvaptan, gebruikt voor de behandeling van een lage natriumspiegel (hyponatriëmie);
15. darifenacine, gebruikt voor de behandeling van urine-incontinentie;
16. dronedaron, een geneesmiddel voor het hart dat wordt gebruikt voor hartritmestoornissen;
17. eletriptan, gebruikt bij migraine;
18. eplerenon, gebruikt bij hoge bloeddruk;
19. estron-3-sulfaat, gebruikt voor hormoontherapie in de overgang;
20. felodipine en nisoldipine (geneesmiddelen voor het hart);
21. lomitapide, gebruikt bij een hoog cholesterolgehalte in het bloed;
22. lurasidon en quetiapine, antipsychotische geneesmiddelen voor de behandeling van psychische ziekten;
23. midazolam en triazolam, geneesmiddelen voor de behandeling van slapeloosheid (insomnie) en voor narcose (anesthesie, om pijn tijdens chirurgische ingrepen te voorkomen);
24. naloxegol, gebruikt voor de behandeling van de afhankelijkheid van opiaten, dat zijn opioïde geneesmiddelen tegen ernstige pijn;
25. ticagrelor, een bloedverdunner (anticoagulantium), gebruikt om bloedstolling te voorkomen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag dit geneesmiddel alleen gebruiken wanneer uw arts u dat specifiek heeft verteld.

Als u een vrouw op vruchtbare leeftijd bent, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken zonder een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.

Neem contact op met uw arts om te bepalen of u borstvoeding mag geven terwijl u Hepcludex gebruikt.

Het is niet bekend of Hepcludex in de moedermelk terecht kan komen. Daarom moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of de behandeling met Hepcludex.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid en vermoeidheid zijn bijwerkingen die uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden. Raadpleeg uw arts als u zich hier zorgen over maakt.

Hepcludex bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosering

Dit middel moet eenmaal daags worden toegediend, als een injectie net onder de huid (subcutane injectie).

Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u Hepcludex kunt klaarmaken en injecteren. Deze bijsluiter bevat een stapsgewijze injectiehandleiding om u te helpen het geneesmiddel te injecteren (zie rubriek 7).

Aanbevolen dosis

De aanbevolen dosis van dit middel bij volwassenen is 2 mg eenmaal daags.

De aanbevolen dosis van dit middel bij patiënten van 3 jaar tot jonger dan 18 jaar is afhankelijk van het gewicht, zoals weergegeven in de onderstaande tabel.

Leeftijd/gewicht	Dosis	Te injecteren hoeveelheid
Kinderen van 3 jaar of ouder met een gewicht van 35 kg of meer	2 mg, eenmaal daags	1,0 ml
Kinderen van 3 jaar en ouder, met een gewicht van ten minste 25 kg maar minder dan 35 kg	1,5 mg, eenmaal daags	0,75 ml
Kinderen van 3 jaar en ouder, met een gewicht van ten minste 10 kg maar minder dan 25 kg	1 mg, eenmaal daags	0,5 ml

Uw arts zal aangeven hoelang u het geneesmiddel moet gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u denkt dat u misschien meer Hepcludex heeft gebruikt dan u zou mogen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als er minder dan 4 uur voorbij is sinds u uw dosis Hepcludex heeft gemist, injecteer dan de vergeten dosis zo snel mogelijk alsnog. U injecteert de volgende geplande dosis dan weer op het gebruikelijke tijdstip.

Als er meer dan 4 uur voorbij is sinds u uw dosis Hepcludex heeft gemist, **injecteer dan de gemiste dosis niet meer**. Injecteer de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Vertel het uw arts als u een dosis Hepcludex heeft overgeslagen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u Hepcludex niet langer wilt gebruiken, neem dan contact op met uw arts voordat u met de behandeling stopt. Door te stoppen met de behandeling kan de infectie weer actief worden en kan uw ziekte verergeren. Vertel het uw arts onmiddellijk als uw klachten na stopzetting van de behandeling veranderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- jeuk

- reacties op de injectieplaats, waaronder zwelling, roodheid, irritatie, blauwe plekken, jeuk, huiduitslag, verharding, ontsteking of lokale pijn

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- duizeligheid
- misselijkheid
- vermoeidheid
- griepachtige ziekte
- gewrichtspijn

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- allergische reacties, waaronder anafylactische reactie (plotselinge levensbedreigende allergische reactie).

Symptomen van allergische reacties kunnen zijn:

- kortademigheid of piepende ademhaling
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (angio-oedeem)
- huiduitslag
- veranderingen in bloeddruk of hartslag.

Symptomen van anafylactische reactie zijn als die van een allergische reactie, maar ernstiger en vereisen onmiddellijke medische zorg.

Bloedonderzoek kan ook wijzen op:

- een verhoging van het gehalte aan galzouten in het bloed (zeer vaak)
- een verhoging van het aantal witte bloedcellen (eosinofielen) (vaak).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). De injectieflacons bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

De gemengde oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt. Maar als dit niet mogelijk is, kan de gemengde oplossing maximaal 2 uur worden bewaard bij een temperatuur van maximaal 25°C.

Spoel geneesmiddelen of gebruikte naalden niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u moet doen met gebruikte naalden en met geneesmiddelen die u niet meer gebruikt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is bulevirtide 2 mg. De hoeveelheid bulevirtide-acetaat die in elke injectieflacon zit, komt overeen met 2 mg bulevirtide.

De andere stoffen in dit middel zijn watervrij natriumcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat, mannitol, zoutzuur en natriumhydroxide.

Hoe ziet Hepcludex eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bulevirtide is een poeder voor oplossing voor injectie, in de vorm van wit tot gebroken wit poeder. Elke doos bevat 30 enkelvoudige doses.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

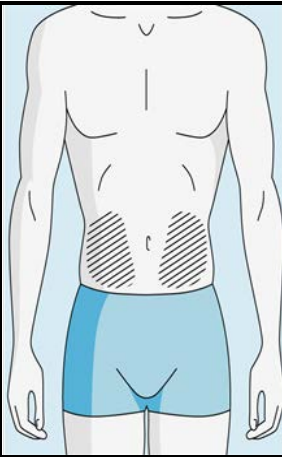
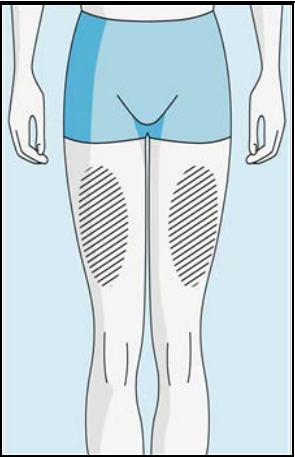
7. Stapsgewijze injectiehandleiding voor patiënten/verzorgers

Lees eerst de rubrieken 1 – 6 van deze bijsluiter voordat u Hepcludex gebruikt.

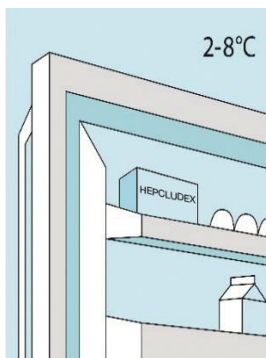
Voordat u thuis begint met de behandeling met dit geneesmiddel, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe u Hepcludex kunt klaarmaken en injecteren. In deze handleiding wordt uitgelegd hoe u Hepcludex kunt klaarmaken en injecteren. Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als iets u niet duidelijk is, als u vragen heeft of als u meer informatie of hulp nodig heeft. Neem de tijd om Hepcludex zorgvuldig klaar te maken en te injecteren.

Is dit middel aan uw kind voorgeschreven, maar kan hij of zij het niet zelf toedienen? Dan is alle informatie in deze stapsgewijze injectiehandleiding voor de toediening van Hepcludex gericht aan u, als verzorger van het kind.

Kinderen of jongeren tot 18 jaar mogen zichzelf alleen injecteren na training door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en onder toezicht van een volwassen verzorger.

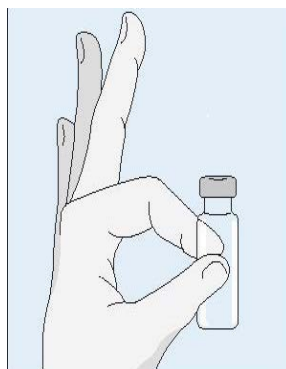
Injectieplaatsen	Buik	Bovenste deel van de bovenbenen
De beste plaatsen om te injecteren zijn de buik en het bovenste deel van de bovenbenen, zoals getoond in de afbeeldingen. Om injectieplaatsreacties te verminderen, kunt u de plaats voor de injectie met Hepcludex regelmatig veranderen. Injecteer Hepcludex niet op de volgende plaatsen: knie, lies, het onderste of binnenste deel van de billen, direct boven een bloedvat, rondom de navel, op littekenweefsel, bloedingstoringen, moedervlekken, operatielittekens, tatoeages, brandplekken of plekken waar u een injectieplaatsreactie heeft.		

1. Voordat u injecteert



1A
Bewaren

Injectieflacons met Hepcludex moeten in de originele verpakking worden bewaard in de koelkast (2-8 °C) om Hepcludex tegen licht te beschermen.



1B
Dosis voorbereiden

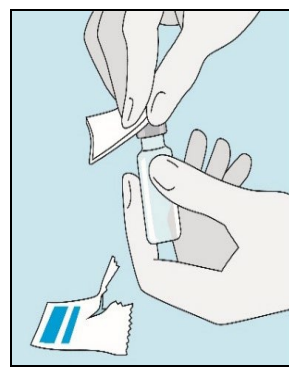
De volgende instructies zijn bedoeld om één enkele dosis op te lossen.



1C
Handen wassen

Was uw handen goed met zeep en warm water en droog ze af met een schone handdoek.

Als uw handen schoon zijn, raak dan **niets** meer aan behalve het geneesmiddel, de bijbehorende spullen en het gebied rond de injectieplaats.

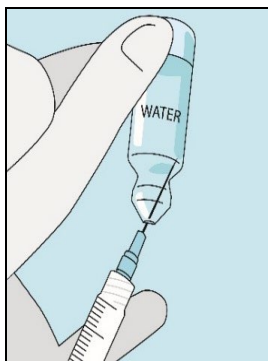


1D
Dop van de injectieflacon reinigen

Reinig de dop van de injectieflacon met een nieuw alcoholdoekje en laat de dop vervolgens aan de lucht drogen.

Als u de rubberdop na reiniging aanraakt, reinig hem dan opnieuw met een nieuw alcoholdoekje.

2. Mengen van de injectie



2A
Steriel water opzuigen

Pak de spuit op. Plaats de langste naald op de spuit.

Belangrijk! Bevestig de naald met beschermdop stevig door lichte druk uit te oefenen terwijl u de naald met de klok mee draait.

Verwijder de plastic beschermdop.

Open de injectieflacon met steriel water voor injectie. Steek de naald in de waterflacon en draai hem voorzichtig ondersteboven. Zorg ervoor dat de punt van de naald zich altijd onder het wateroppervlak bevindt om te voorkomen dat er luchtbellen in de spuit komen.

Trek de zuiger langzaam terug om 1,0 ml steriel water in de spuit te zuigen. Haal de naald en de spuit voorzichtig uit de flacon.



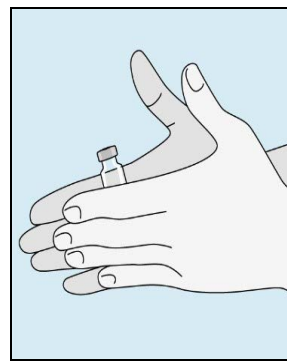
2B
Steriel water in het poeder injecteren

Tik voorzichtig tegen de injectieflacon met Hepcludex om het poeder los te maken.

Steek de naald van de spuit met steriel water onder een hoek in de injectieflacon.

Injecteer het steriele water langzaam, zodat het langs de zijkant van de injectieflacon naar het poeder kan druppelen.

Verwijder de naald uit de injectieflacon en leg de spuit en de naald op een veilige plaats.



2C
Hepcludex voorzichtig mengen

Tik 10 seconden lang zachtjes met uw vingertop tegen de injectieflacon met Hepcludex totdat het poeder begint op te lossen.

Daarna rolt u de injectieflacon voorzichtig tussen uw handen, zodat het poeder en het water goed gemengd worden. Zorg ervoor dat het poeder niet aan de wand van de injectieflacon blijft plakken.

Belangrijk! De injectieflacon niet schudden. Door te schudden gaat het geneesmiddel schuimen en duurt het veel langer voordat het oplost.



2D
Hepcludex bekijken

Wanneer het poeder begint op te lossen, kunt u de injectieflacon even laten rusten totdat het poeder volledig is opgelost.

Nadat u tegen de injectieflacon heeft getikt, kan het tot 3 minuten duren voordat het poeder is opgelost.



2E
Hepcludex gereed voor injectie

Wanneer de Hepcludex-oplossing volledig is opgelost, moet hij helder zijn.

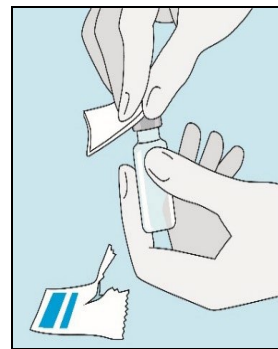
Belangrijk! De volledig opgeloste Hepcludex-oplossing moet helder en vrij van schuim zijn.

Wanneer de oplossing schuimt of er geelachtig uitziet, moet u wat langer wachten tot het mengsel is opgelost.

Als u luchtbelletjes ziet, tikt u voorzichtig tegen de injectieflacon totdat ze verdwenen zijn.

Als u deeltjes in de oplossing ziet terwijl het poeder (volledig) opgelost is, mag u die injectieflacon niet gebruiken. Neem contact op met uw arts of apotheker die u het geneesmiddel heeft gegeven.

Gemengde Hepcludex moet onmiddellijk worden gebruikt.

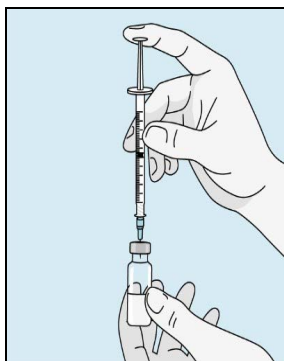


2F
Injectieflacon reinigen

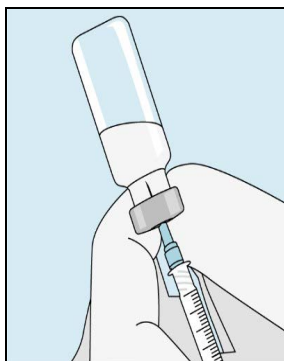
Reinig de dop van de injectieflacon met Hepcludex opnieuw met een nieuw alcoholdoekje.

Laat de dop aan de lucht drogen.

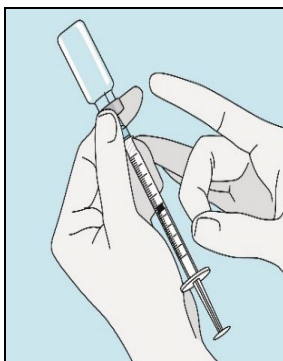
3. Injecteren van een dosis



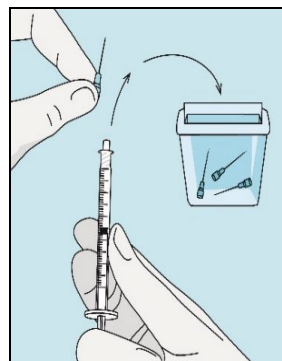
3A
**De naald in de
injectieflacon steken**



3B
Hepcludex opzuigen



3C
**De bereiding
afronden**



3D
**De naald
verwijderen en
weggoien**

Pak de spuit weer op.
Steek de naald in de
injectieflacon met
vloeibare Hepcludex.

Draai de
injectieflacon
voorzichtig
ondersteboven.

Zorg ervoor dat de
punt van de naald zich
altijd onder het
oppervlak van de
Hepcludex-oplossing
bevindt, om te
voorkomen dat er
luchtbellen in de spuit
komen.

Controleer de te
injecteren hoeveelheid
nog eens, met behulp
van de tabel
Aanbevolen dosering
in rubriek 3 van de
bijsluiter.

Trek de zuiger
langzaam terug om de
hoeveelheid vloeistof
die u nodig heeft in de
spuit te zuigen.

Tik voorzichtig tegen
de spuit, beweeg deze
voorzichtig heen en
weer en duw tegen de
zuiger of trek eraan
om lucht(bellen) te
verwijderen.

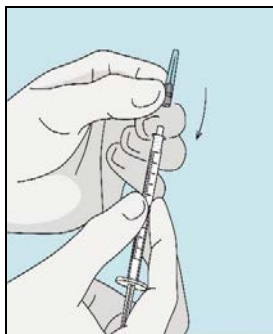
Om er zeker van te
zijn dat u de juiste
hoeveelheid
Hepcludex in de spuit
opzuigt, kan het nodig
zijn de zuiger tot
voorbij de markering
op de spuit te trekken.

Haal de naald en de
spuit voorzichtig uit de
injectieflacon.

Belangrijk! Gooi de
injectieflacon met
eventuele ongebruikte
resterende vloeistof na
gebruik weg.

Verwijder de lange
naald van de spuit en
gooi de naald op de
juiste wijze weg
zodat niemand zich
eraan kan
verwonden.

Belangrijk! Plaats de
plastic beschermdop
niet terug op de
naald.



3E
**De naald voor
injectie bevestigen**

Plaats de kortste naald op de spuit.

Belangrijk! Bevestig de naald met beschermdop stevig door lichte druk uit te oefenen terwijl u de naald met de klok mee draait.

Verwijder de plastic beschermdop.



3F
**De injectieplaats
kiezen**

Kies een andere plaats dan u voor de vorige injectie heeft gebruikt.

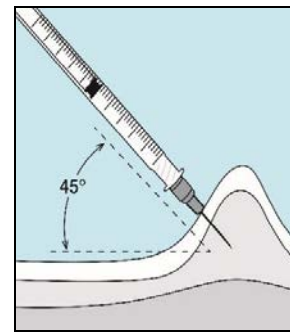
Reinig de injectieplaats met een nieuw alcoholdoekje. Begin in het midden, druk op het doekje en werk in een draaiende beweging naar buiten toe.

Belangrijk! Laat de injectieplaats aan de lucht drogen.



3G
**De injectieplaats
voorbereiden**

Knijp op de injectieplaats een plooi in uw huid en houd hem tussen uw vingers.



3H
Hepcludex injecteren

Prik de naald onder een hoek van 45 graden in de huid. De naald moet grotendeels worden ingebracht.

Duw de zuiger langzaam helemaal in om de Hepcludex te injecteren.

Trek de naald uit de huid.

Haal de naald van de spuit en gooi de naald op de juiste wijze weg zodat niemand zich eraan kan verwonden (zie 3D).