

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hepcludex 2 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine liuosta varten (injektiokuiva-aine)

Kuiva-aine on valkoista tai luonnonvalkoista.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Bulevirtidia on annettava 2 mg kerran vuorokaudessa (aina 24 ± 4 tunnin välein) ihon alle annettavana injektiona yksilääkehoitona tai yhdessä hepatiitti B -viruksen aiheuttaman infektion (HBV-infektion) hoitoon käytettävän nukleosidi-/nukleotidianalogin kanssa.

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

Hoidon kesto

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

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

Väliin jääneet annokset

Jos injektio on jäänyt väliin ja jos sen aiotusta antamisajankohdasta on kulunut vähemmän kuin neljä tuntia, se on annettava niin pian kuin mahdollista. Seuraavan injektion antamisen ajankohtaa ei lasketa tässä tapauksessa injektion antamisesta, vaan se annetaan aiemmin vahvistetun lääkkeenantoaikataulun

mukaisesti. On siis palattava tavalliseen lääkkeenantoaikatauluun, ja injektio on annettava normaaliin aikaan seuraavana päivänä.

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

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

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

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole saatavana tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Munuaisten toimintaa on seurattava huolellisesti. Sappisuola-arvot voivat suurentua hoidon aikana.

Koska munuaiset erittävät sappisuoloja, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden sappisuola-arvot voivat suurentua.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Bulevirtidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

Potilaat, jotka injektoivat lääkkeen itse, on perehdytettävä asianmukaisesti injektion antamiseen. Näin minimoidaan injektiokohdan reaktioiden ilmaantumisen riski.

Pakkauksessa on ”vaihekohtainen injektio-ohje”, jota potilaan on noudatettava huolellisesti.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

HDV:n ja HBV:n genotyyppi

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

Dekompensoitunut maksasairaus

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

Samanaikainen HBV-infektio

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

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

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

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Bulevirtidin ei havaittu estävän CYP:tä *in vitro* kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) osittaisten AUC_{2-4h}-arvojen geometrinen keskiarvo suureni noin 40 prosentilla, kun sitä annettiin samaan aikaan

suuren bulevirtidiannoksen (10 mg) ja tenofoviiriannoksen (245 mg) kanssa, kun taas pelkkä tenofoviiri ei vaikuttanut midatsolaamin AUC_{2-4h} -arvoon merkittävästi. Tiivis kliininen seuranta on varotoimenpiteenä tarpeen, kun bulevirtidia annetaan samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea ja jotka ovat sensitiivisiä CYP3A4:n substraatteja (esimerkiksi siklosporiini, karbamatsepiini, simvastatiini, sirolimuusi ja takrolimuusi).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat yhdistettyihin tietoihin kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.

Haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleinen	Eosinofilia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	Yliherkkyys, mukaan lukien anafylaktinen reaktio ^a

Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	Pahoinvointi
<i>Maksa ja sappi</i>	
Hyvin yleinen	Sappisuola-arvojen suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Hyvin yleinen	Kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen	Nivelkipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen	Injektiokohdan reaktiot ^b
Yleinen	Väsytys
Yleinen	Influenssan kaltainen sairaus

- a. Haittavaikutus todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa
- b. Sisältää: injektiokohdan punoitus, injektiokohdan reaktio, injektiokohdan kipu, injektiokohdan kovettuma, injektiokohdan turvotus, injektiokohdan ihottuma, injektiokohdan mustelma, injektiokohdan kutina ja injektiokohdan dermatiitti

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sappisuola-arvojen suureneminen

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

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

Tämän bulevirtidin aiheuttaman sappisuola-arvojen suurenemisen pitkäaikaisvaikutuksista (> 48 viikkoa) ei ole tietoja.

Injektiokohdan reaktiot

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

Eosinofilia

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

MYR301-tutkimus

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

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

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

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

	Viikko 48 ^a	
	Bulevirtidi 2 mg (välittömästi annettu hoito) (N = 49)	Viiveellä annettu hoito (N = 51)
HDV-RNA-arvo havaitsemisrajaa pienempi^b tai HDV-RNA-arvo pienentynyt ≥ 2 log₁₀ IU/ml ja normalisoitunut^c ALAT- arvo	45 % ^d	2 %
HDV-RNA-arvo havaitsemisrajaa pienempi^b tai HDV-RNA-arvo pienentynyt ≥ 2 log₁₀ IU/ml	71 % ^e	4 %
Normalisoitunut^c ALAT-arvo	51 % ^e	12 %

a. Ensimmäisen päätetapahtuman kohdalla puuttuvista arvoista käytettiin viimeisintä havaintoa (LOCF), jos arvojen puuttuminen liittyi COVID-19:ään; muussa tapauksessa puuttuvat arvot = epäonnistuminen; toisen ja kolmannen päätetapahtuman kohdalla puuttuvat arvot = epäonnistuminen.

b. pienempi kuin määritysalueen alaraja (LLOQ) (kohdetta ei havaittu)

- c. Määriteltiin normaalialueella olevaksi ALAT-arvoksi: venäläisissä keskuksissa naisilla ≤ 31 U/l ja miehillä ≤ 41 U/l; kaikissa muissa keskuksissa naisilla ≤ 34 U/l ja miehillä ≤ 49 U/l.
- d. p-arvo $< 0,0001$.
- e. Ei monivertailukorjausta.

MYR202-tutkimus

Tutkimukseen MYR202 otettiin 118 potilasta, joilla oli krooninen HDV-infektio ja käynnissä oleva virusreplikaatio. Potilaat olivat joko saaneet aiemmin interferonihoidon, heillä oli jokin vasta-aihe interferonihoidolle tai heillä oli kirroosi. Potilaista 56 satunnaistettiin saamaan bulevirtidia 2 mg ja TDF-hoitoa (N = 28) tai pelkkää TDF-hoitoa (N = 28) 24 viikon ajan. Viikon 24 kohdalla bulevirtidia 2 mg ja TDF-hoitoa saaneen ryhmän potilaista 21 % saavutti yhdistetyn vasteen, 54 %:lla HDV-RNA-arvo oli havaitsemisrajaa pienempi (määritelmän mukaan pienempi kuin havaitsemisraja [LOD], kun LOD oli 14 IU/ml) tai pienentynyt $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml, ja 43 %:lla ALAT-arvo oli normalisoitunut. Viikon 24 kohdalla yksikään TDF-hoitoa saaneen ryhmän potilaista ei saavuttanut yhdistettyä vastetta, 4 %:lla HDV-RNA-arvo oli havaitsemisrajaa pienempi tai pienentynyt $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml ja 7 %:lla ALAT-arvo oli normalisoitunut (määritelmän mukaan normaali ALAT-arvo oli naisilla ≤ 31 U/l ja miehillä ≤ 41 U/l).

MYR203-tutkimus

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

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu entsyymivälitteisellä immunosorbenttimäärityksellä (ELISA), että bulevirtidi voi aiheuttaa lääkevasta-aineiden (ADA) muodostumista. Tutkimuksissa MYR203 ja MYR301 lääkevasta-aineiden esiintyvyyden arviointiin soveltui yhteensä 64 potilasta, jotka saivat bulevirtidia 2 mg monoterapiana 48 viikon ajan. Näistä potilaista 18 (28,1 %) oli lääkevasta-ainepositiivisia, ja heistä 3 (4,7 %) oli lääkevasta-ainepositiivisia lähtötilanteessa.

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset bulevirtidin käytöstä kroonisen hepatiitti D -infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

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

Eliminaatio

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

Muut erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole saatavana tietoa.

Pediatriset potilaat

Alle 18-vuotiaista potilaista ei ole saatavana tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

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

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön lasinen injektio pullo, jossa on bromibutyyl- tai klooributyyl- kumitulppa ja repäisysinetti (alumiinia ja muovilevy).

Pakkauksessa on 30 injektio pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kukin injektio pullo on kertakäyttöinen, ja käyttämättä jäänyt määrä on hävitettävä asianmukaisesti. Potilaalle on annettava steriiliä injektio nesteisiin käytettävää vettä, ruiskuja, neuloja ja alkoholipitoisia desinfiointilappuja.

Käyttöohjeet

Bulevirtidi-injektio pullo otetaan jääkaapista vähän ennen injektio n antamista, ja sininen repäisysinetti irrotetaan. Sen jälkeen otetaan kertakäyttöinen ruisku, johon liitetään neula, jolla ruiskuun vedetään 1 ml steriiliä injektio nesteisiin käytettävää vettä. Kun ruiskussa on steriiliä injektio nesteisiin käytettävää vettä, neula pistetään bulevirtidi-injektio pulloon kumitulpan läpi. Sen jälkeen ruiskussa oleva steriili injektio nesteisiin käytettävä vesi injektoidaan bulevirtidi-injektio pulloon, jota heilutetaan varovasti, kunnes kuiva-aine liukenee ja muodostuu kirkas liuos. Koko bulevirtidi-injektio pullon sisältö vedetään takaisin samaan ruiskuun neulalla.

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

Lääkevalmisteen ja muiden välineiden hävittäminen

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1446/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 kesäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

1. Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

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

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

2. Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HEPCLUDEX 2 mg injektiokuiva-aine liuosta varten
bulevirtidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 2 mg bulevirtidia (asetaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine liuosta varten
30 kertakäyttöistä injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1446/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

HEPCLUDEX

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 mg

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Hepcludex 2 mg injektiokuiva-aine liuosta varten bulevirtidi

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Hepcludex on ja mihin sitä käytetään

Mitä Hepcludex on

Hepcludex sisältää vaikuttavana aineena bulevirtidia, joka on viruslääke.

Mihin Hepcludexia käytetään

Hepcludexilla hoidetaan niiden aikuispotilaiden pitkäaikaista (kroonista) hepatiitti D -viruksen (HDV:n) aiheuttamaa infektiota, joilla on kompensoitunut maksasairaus (kun maksa siis toimii vielä tarpeeksi hyvin). Hepatiitti D -viruksesta johtuva infektio aiheuttaa maksatulehduksen.

Miten Hepcludex vaikuttaa

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hepcludexia

Älä käytä Hepcludexia,

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

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

Varoitukset ja varotoimet

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

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät Hepcludexia

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

Lapset ja nuoret

Lapsia ja alle 18-vuotiaita nuoria ei pidä hoitaa Hepcludexilla.

Muut lääkevalmisteet ja Hepcludex

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

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

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

Jotkin lääkkeet voivat vahvistaa tai heikentää Hepcludexin vaikutuksia, jos niitä otetaan yhdessä.

Joissakin tilanteissa lääkäri voi määrätä sinulle joitakin kokeita, muuttaa annosta tai seurata vointiasi säännöllisesti:

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

21. lomitapidi, käytetään veren suuren kolesterolipitoisuuden hoidossa;
22. lurasidoni ja ketiapiini, psyykkisten häiriöiden hoidossa käytettäviä psykoosilääkkeitä;
23. midatsolaami ja triatsolaami, unettomuuden hoidossa ja anestesiassa (kipulääkkeenä leikkauksen aikana) käytettäviä lääkkeitä;
24. naloksegoli, käytetään vaikean kivun hoidossa käytettäviin opioidilääkkeisiin syntyneen riippuvuuden hoidossa;
25. tikagrelori, veren hyytymistä ehkäisevä antikoagulantti.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

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

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

Keskustele lääkärin kanssa siitä, voitko imettää Hepcludexin käyttämisen aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Hepcludex sisältää natriumia

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

3. Miten Hepcludexia otetaan

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

Annostus

Suosittelun annos on 2 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Lääkäri kertoo, kauanko sinun pitää käyttää tätä lääkettä.

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

Jos otat enemmän Hepcludexia kuin sinun pitäisi

Tavanomainen annos on 2 mg (yksi injektioipullo) vuorokaudessa. Jos epäilet, että olet voinut ottaa lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä välittömästi lääkärille.

Jos unohdat ottaa Hepcludexia

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

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

Jos lopetat Hepcludexin käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

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

- huimaus
- pahoinvointi
- väsymys
- influenssan kaltainen sairaus
- nivelsärky.

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

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

Allergisen reaktion oireita voivat olla:

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

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

Verikokeiden tuloksista voi käydä ilmi seuraavaa:

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Hepcludexin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hepcludex sisältää

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

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

Hepcludexin kuvaus ja pakkauskoko

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

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

7. Vaihekohtainen injektio-ohje

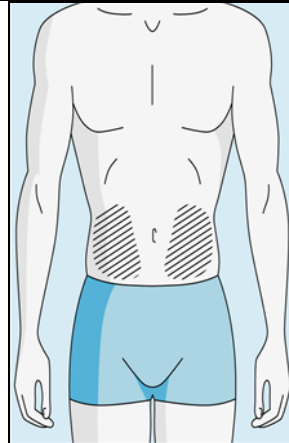
Lue tämän pakkausselosteen kohdat 1–6, ennen kuin käytät Hepcludexia.

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

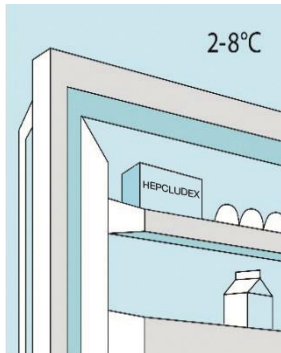
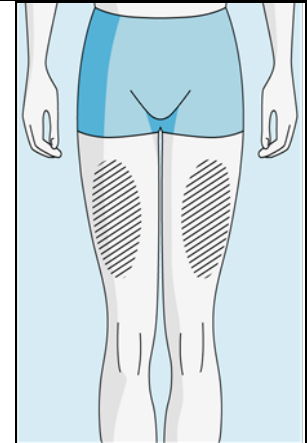
Injektiokohdat

Bulevirtidin injektiokohtaa kannattaa vaihtaa säännöllisesti. Näin voidaan vähentää mahdollisia injektiokohdan reaktioita. **Älä injektoi** bulevirtidia seuraaville alueille: polvet, nivuset, pakaralihaksen alaosa tai pakaroiden sisäpuoli, suoraan verisuonen päällä oleva kohta, navan ympäryys, arpikudos, mustelma, luomi, leikkausarpi, tatuointi tai palovamma tai paikka, jossa on injektiokohdan reaktio.

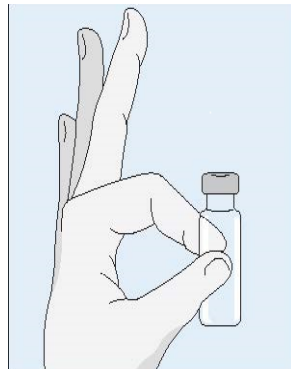
Vatsan alue



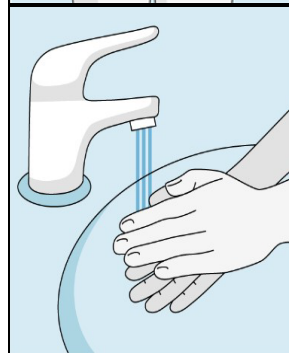
Yläreidet



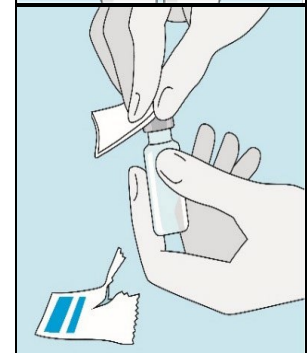
1A
Säilytys



1B
Annosten valmistelu



1C
Käsienpesu



1D
Injektionpullon tulpan puhdistus

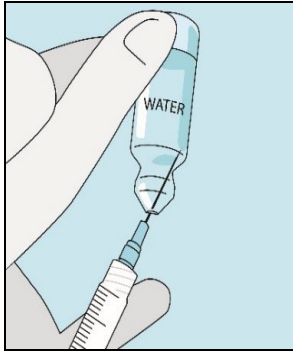
Bulevirtidi-injektionpullot on säilytettävä alkuperäispakkauksessaan jääkaapissa (2 °C – 8 °C) suojassa valolta.

Seuraavat ohjeet koskevat yhden annoksen valmistamista.

Pese kädet hyvin saippualla ja lämpimällä vedellä ja kuivaa ne puhtaalla pyyhkeellä. Kun kätesi ovat puhtaat, **älä** koske mitään muuta kuin lääkettä, tarvikkeita ja injektiokohtaa ympäröivää aluetta.

Pyyhkäise injektiopullon tulpaa käyttämättömällä alkoholipitoisella desinfiointilapulla ja anna tulpan kuivua.

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



2A
Vedä ruiskuun steriiliä vettä

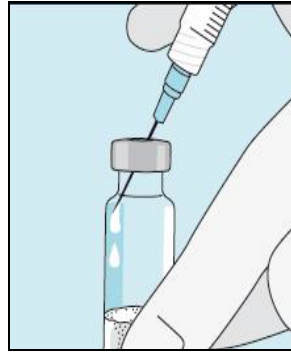
Tartu ruiskuun. Kiinnitä siihen pidempi neula.

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

Ota muovisuojus pois.

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

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

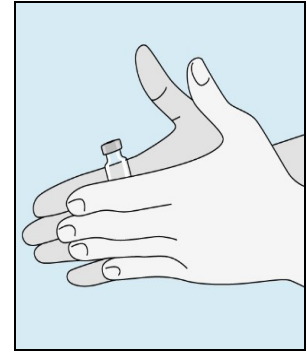


2B
Injektoi steriili vesi kuiva-aineeseen

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

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

Injektoi steriili vesi injektio-pulloon hitaasti siten, että se valuu injektio-pullon seinämää pitkin bulevirtidi-kuiva-aineeseen.



2C
Sekoita bulevirtidi varovasti

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

Pyöritä sen jälkeen bulevirtidi-injektiopulloa varovasti käsiesi välissä, jotta kuiva-aine ja vesi sekoittuvat kunnolla.

Varmista, ettei bulevirtidi-kuiva-ainetta tartu kiinni injektio-pullon seinämiin.

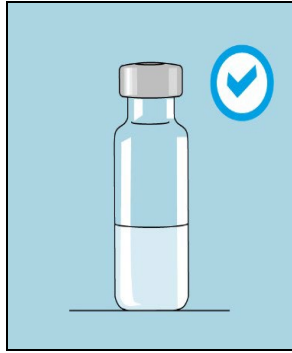
Tärkeää! Älä ravista bulevirtidi-injektiopulloa.

Ravistaminen saa lääkkeen vaahtoamaan, jolloin sen liukeneminen kestää paljon kauemmin.



2D
**Tutki bulevirtidi-
injektiopullo**

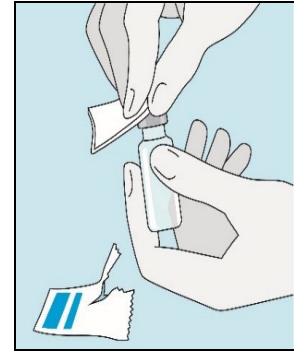
Kun kuiva-aine alkaa liueta, laita injektiopullo hetkeksi sivuun, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Kun olet napauttanut pulloa, jotta liukeneminen alkaa, liukeneminen kestää noin kolme minuuttia.



2E
Bulevirtidi on valmista injektoitavaksi

Kunnolla sekoittunut bulevirtidiliuos on kirkasta. **Tärkeää!** Kokonaan liunneen bulevirtidiliuoksen on oltava kirkasta, eikä siinä saa olla vaahtoa. Jos bulevirtidiliuos näyttää vaahtoavalta tai kellertävältä, anna sen liueta vielä hetki. Jos liuoksessa on kuplia, napauttele injektiopulloa varovasti, kunnes kuplat häviävät. Jos bulevirtidiliuoksessa näkyy hiukkasia, kun kuiva-aine on liennut veteen (kokonaan), älä käytä kyseistä injektiopulloa. Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin, josta sait lääkkeen.

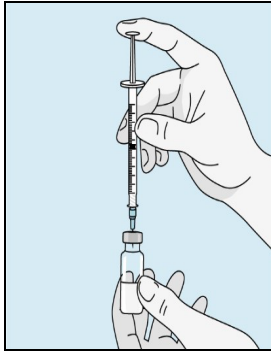
Käyttökuntoon saatettu bulevirtidi on käytettävä välittömästi.



2F
Puhdista injektiopullo

Puhdista bulevirtidi-injektiopullon tulppa uudestaan uudella alkoholipitoisella desinfiointilapulla.

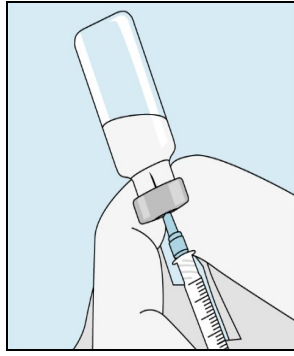
Anna tulpan kuivua hetki.



3A
**Työnnä neula
injektiopulloon**

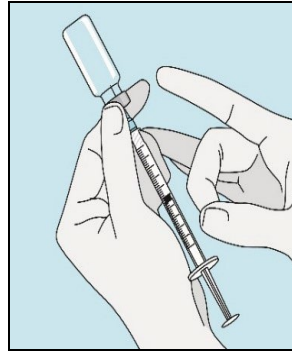
Tartu ruiskuun.

Työnnä neula
nestemäistä
bulevirtidia sisältävään
injektiopulloon.



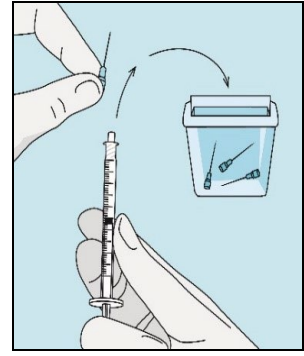
3B
**Vedä bulevirtidia
ruiskuun**

Käännä injektiopullo
varovasti ylösalaisin.
Varmista, että
neulankärki on aina
bulevirtidiliuoksen
pinnan alla, jotta
ruiskuun ei pääse
ilmakuplia. Vedä
mäntää hitaasti
taaksepäin ja ota
ruiskuun 1,0 ml
bulevirtidia.



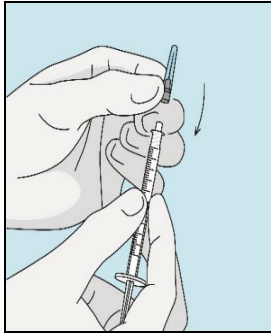
3C
**Viimeistele
käyttökuntoon
saattaminen**

Napauta ruiskua
varovasti ja
työnnä/vedä mäntää
hieman, jotta
ylimääräinen ilma ja
kuplat poistuvat
ruiskusta. Jotta
ruiskuun tulisi varmasti
1,0 ml bulevirtidia, voit
joutua vetämään
mäntää hieman yli
1,0 ml:n
asteikkoviivan.
Irrota neula ja ruisku
injektiopullost
varovasti.



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

Irrota pidempi neula
ruiskusta ja hävitä se
asianmukaisesti, jotta
se ei vahingoita ketään.
Tärkeää! Älä laita
muovisuojusta takaisin
neulan päälle.



3E
**Kiinnitä ruiskuun
injektioneula**

Laita ruiskuun
lyhyempi neula.

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

Ota muovisuojus pois.



3F
Valitse injektio kohta

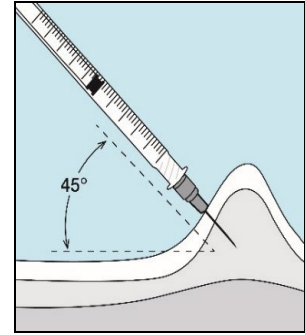
Valitse injektioon eri
kohta kuin se, johon
injektoit lääkkeen
viimeksi. Puhdista
injektio kohta
käyttämättömällä
alkoholipitoisella
desinfiointilapulla.
Aloita keskeltä, paina
hieman ja puhdista
kohta pyörivin ja
ulospäin suuntautuvien
liikkein.

Tärkeää! Anna
kohdan kuivua hetki.



3G
**Valmistele
injektio kohta**

Purista sormiesi väliin
ihopoimu
injektio kohdasta.



3H
Injektoi bulevirtidi

Pistä neula ihoon
45 asteen kulmassa.
Neula tulee työntää
ihon alle lähes koko
pituudeltaan.
Työnnä mäntää hitaasti
sisään loppuun asti ja
injektoi bulevirtidi.
Vedä neula ulos ihosta.
Irrota neula ruiskusta
ja hävitä se ja ruisku
asianmukaisesti, jotta
ne eivät vahingoita
ketään (ks. kohta 3D).