

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HEPCLUDEX 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Bulevirtidacetat entsprechend 2 mg Bulevirtid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis grauweiß.

Nach der Rekonstitution liegt eine Lösung mit einem pH-Wert von ca. 9,0 und einer Osmolalität von ca. 300 mOsm/kg vor.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit HDV-Infektionen erfahren ist.

Dosierung

Bulevirtid sollte einmal täglich (alle 24 Stunden \pm 4 Stunden) in einer Dosierung von 2 mg durch subkutane Injektion als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden.

Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung mit den Nukleosid-/Nukleotidanaloga zur Behandlung der HBV-Infektion siehe Abschnitt 4.4.

Behandlungsdauer

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie dies mit einem klinischer Nutzen verbunden ist.

Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden.

Versäumte Dosen

Wenn eine Injektion ausgelassen wurde und seit dem geplanten Zeitpunkt weniger als 4 Stunden vergangen sind, muss die Injektion so bald wie möglich durchgeführt werden. Der Zeitpunkt der nächsten Injektion wird nicht ab dem Zeitpunkt

der „Rettungs“-Injektion berechnet, sondern gemäß dem zuvor festgelegten Injektionsplan. Daher muss am folgenden Tag zur festgelegten Zeit mit dem üblichen Anwendungsschema fortgefahren werden.

Wenn eine Injektion versäumt wurde und seit dem geplanten Zeitpunkt mehr als 4 Stunden vergangen sind, sollte die versäumte Dosis nicht verabreicht werden.

Die nächste Injektion findet dann gemäß dem üblichen Zeitplan (Injektion der verordneten Dosierung ohne Verdopplung) zum geplanten Zeitpunkt am Folgetag statt.

Wenn die Injektion versehentlich mehr als 4 Stunden nach dem geplanten Zeitpunkt erfolgt ist, muss die nächste Verabreichung auf die übliche Weise (d. h. gemäß dem ursprünglichen Zeitplan) erfolgen.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Bulevirtid kann an Stellen wie dem Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden.

Die Patienten, die sich das Arzneimittel selbst verabreichen, sind angemessen zu unterweisen, um das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle zu minimieren.

Die im Karton enthaltenen „Anweisungen für den Anwender“ müssen vom Patienten sorgfältig beachtet werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien mit Bulevirtid durchgeführt.

Die Nierenfunktion ist sorgfältig zu überwachen. Während der Behandlung kann eine Erhöhung der Gallensalze auftreten. Da Gallensalze über die Nieren ausgeschieden werden, kann die Erhöhung der Gallensalze bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung stärker ausfallen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sind nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten zu Patienten im Alter von > 65 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

HDV- und HBV-Genotyp

Der HDV-Genotyp 1 war in der Population der klinischen Studien vorherrschend. Es ist nicht bekannt, ob der HDV- oder HBV-Genotyp die klinische Wirksamkeit von Bulevirtid beeinflusst.

Dekompensierte Lebererkrankung

Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sind nicht erwiesen. Die Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wird nicht empfohlen.

Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV)

Die zugrundeliegende HBV-Infektion sollte gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden. In der klinischen Studie MYR202 wurden nur Patienten mit Anzeichen einer aktiven Hepatitis trotz Behandlung mit Nukleosid-/Nukleotidanaloga eingeschlossen; Tenofoviridisoproxilfumarat wurde zusammen mit Bulevirtid angewendet. Eine engmaschige Überwachung der HBV-DNA-Konzentrationen wird empfohlen.

Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungs-ende

Das Absetzen der Behandlung mit Bulevirtid kann zu einer Reaktivierung der HDV- und HBV-Infektion und zu einer Exazerbation der Hepatitis führen. Bei Abbruch der Behandlung sind die Leberfunktion (einschließlich der Transaminasenspiegel) sowie die HBV-DNA- und HDV-RNA-Viruslast sorgfältig zu überwachen.

Erhöhung der Gallensalze

Eine asymptomatische und dosisabhängige Erhöhung der Gallensalze im Serum wurde im Zusammenhang mit Bulevirtid sehr häufig beobachtet. Diese Erhöhung ist nach Absetzen der Behandlung reversibel. Dies ist bei der Mehrheit der Patienten unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus von Bulevirtid zu erwarten; bei diesem wird durch Inaktivierung des NTCP (Natriumtaurocholatkotransportierendes Polypeptid)-Rezeptors der Transport von Gallensäure aus dem Pfortaderblut in die Hepatozyten blockiert. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Erhöhung der Gallensalze stärker ausfallen.

Es liegen keine Daten zu den Langezeitauswirkungen (über > 48 Wochen gemessenen) der durch Bulevirtid induzierten Erhöhung der Gallensalze vor (siehe Abschnitt 4.8).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bulevirtid ist zur subkutanen Injektion vorgesehen, die mit Risiken für Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Rötung, Reizung, Juckreiz, Infektion, Hämatom und lokalen Schmerzen einhergeht. Diese lokalen Reaktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn die Injektion versehentlich fehlplatziert oder die Lösung versehentlich in das Weichgewebe fehlgeleitet wird.

Koinfektion mit dem humanen Immunschwächevirus und dem Hepatitis-C-Virus

Es liegen keine Daten zu Patienten mit HIV- oder HCV-Koinfektion vor.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro wurde gezeigt, dass bestimmte Arzneimittel das Ziel von Bulevirtid, das Natriumtaurocholat-kotransportierende Polypeptid (NTCP), inhibieren können. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel (z. B. Sulfasalazin, Irbesartan, Ezetimib, Ritonavir und Ciclosporin A) wird nicht empfohlen.

Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung angezeigt, wenn NTCP-Substrate (z. B. Estron-3-sulfat, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Schilddrüsenhormone) gleichzeitig mit Bulevirtid angewendet werden. Nach Möglichkeit ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substrate zu vermeiden.

In vitro wurde eine Inhibition von OATP1B1/3-Transportern durch Bulevirtid beobachtet, jedoch nur bei einer Konzentration von $\geq 0,5 \mu\text{M}$, die *in vivo* nur nach Anwendung hoher Bulevirtid-Dosen (10 mg subkutan) erreicht wird. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung angezeigt, wenn OATP1B1/3-Substrate (z. B. Atorvastatin, Bosentan, Docetaxel, Fexofenadin, Glecaprevir, Glyburid (Glibenclamid), Grazoprevir, Nateglinid, Paclitaxel, Paritaprevir, Pitavastatin, Pravastatin, Repaglinid, Rosuvastatin, Simeprevir, Simvastatin, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan, Voxilaprevir) gleichzeitig angewendet werden. Nach Möglichkeit ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substrate zu vermeiden.

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovir und Bulevirtid keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tenofovir gezeigt.

In vitro wurde bei klinisch relevanten Konzentrationen keine CYP-Inhibition durch Bulevirtid beobachtet. In einer klinischen Studie wurde in Kombination mit hoch dosiertem Bulevirtid (10 mg) und Tenofovir (245 mg) ein Anstieg des geometrischen mittels der partiellen AUC_{2-4h}-Werte von gleichzeitig angewendetem Midazolam (CYP3A4-Substrat) um ca. 40 % beobachtet, während bei Tenofovir allein keine signifikanten Auswirkungen auf die AUC_{2-4h} von Midazolam nachgewiesen wurden. Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung für gleichzeitig angewendete Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite angezeigt, die empfindliche CYP3A4-Substrate sind (z. B. Ciclosporin, Carbamazepin, Simvastatin, Sirolimus und Tacrolimus).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Bulevirtid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen.

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Bulevirtid während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bulevirtid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Daher sollte die Entscheidung, ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit Bulevirtid abgesetzt/nicht angewendet werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind im Vergleich zum Nutzen der Therapie für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Bulevirtid auf die Fertilität liegen nicht vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Bulevirtid auf das Paarungsverhalten und die Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Das Arzneimittel hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind zu informieren, dass während der Behandlung mit Bulevirtid über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren asymptomatische, dosisabhängige und reversible (nach Absetzen der Behandlung) Erhöhung der Gallensalze (sehr häufig) und Reaktionen an der Injektionsstelle (häufig) (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war eine Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen von Bulevirtid, die möglicherweise mit einem Virus-Rebound nach Absetzen der Behandlung im Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen

Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig	$\geq 1/10$
häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Eosinophilie, Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie, Retikulozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz

Herzkrankungen

Häufig: Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Aufgetriebener Bauch, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Erythem, Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgie, Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hämaturie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ermüdung, Grippeähnliche Erkrankung, Erythem an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Lokale Reaktion

Untersuchungen

Sehr häufig: Gesamt-Gallensalz erhöht
 Häufig: ALT erhöht, Amylase erhöht, AST erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, GT erhöht, Hämoglobin erhöht, INR

erhöht, Lipase erhöht, Neutrophilenzahl erniedrigt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

ALT-Erhöhungen

Der Großteil der ALT-Erhöhungen wurde nach Behandlungsende berichtet und hängt möglicherweise mit einer Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen der antiviralen Behandlung zusammen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu einer Bulevirtid-Überdosierung beim Menschen vor. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden und bei Bedarf die unterstützende Standardbehandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: J05AX28

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel.

Wirkmechanismus

Bulevirtid blockiert das Eindringen von HBV und HDV in Hepatozyten, indem es an NTCP, einen Gallensalz-Transporter der Leber, der als essentieller HBV-/HDV-Eingangszereptor fungiert, bindet und diesen inaktiviert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid wurden in zwei Phase-II-Studien untersucht. Es wurden Patienten mit chronischer HDV-Infektion und aktiver Hepatitis aufgenommen. Die Population in beiden Studien bestand hauptsächlich aus Kauasiern, und es lag überwiegend HDV-Genotyp 1 vor.

MYR 202-Studie

In einer multizentrischen, offenen, randomisierten klinischen Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von drei Bulevirtid-Dosen (2 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag) über einen Zeitraum von 24 Wochen bei Patienten mit chronischer Hepatitis-D mit

Leberzirrhose, Patienten, deren vorherige Interferon-Therapie erfolglos war oder Patienten, für die eine solche Therapie kontraindiziert war (einschließlich Interferon-Unverträglichkeit in der Anamnese), untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten 24 Wochen lang entweder subkutane Injektionen von Bulevirtid 2 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag zusätzlich zu Tenofovir (Tabletten) oder eine Tenofovir-Monotherapie. 50 % der Studienteilnehmer hatten bei Studienbeginn eine Leberzirrhose. Die Teilnehmer hatten eine kompensierte Lebererkrankung, das mittlere Alter betrug 40,2 (9,5) Jahre, 66,9 % waren männlich, 85,6 % waren Kaukasier, 13,6 % Asiaten und 0,8 % Schwarze. Die Patienten hatten eine aktive Hepatitis mit mittleren ALT-Konzentrationen von 115 (79,5) U/l. Patienten mit HIV-Infektionen und aktiven HCV-Infektionen waren ausgeschlossen. Die Merkmale zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der primäre Endpunkt der Studie war eine nicht nachweisbare HDV-RNA-Konzentration oder eine Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ von Studienbeginn bis Woche 24.

In der nachstehenden Tabelle sind die Wirksamkeitsergebnisse in der mITT-Population in Woche 24 zusammengefasst:

HDV-RNA-Ansprechen	Arm A: (n=28) 2 mg Bulevirtid + TDF	Arm B: (n=32) 5 mg Bulevirtid + TDF	Arm C: (n=30) 10 mg Bulevirtid + TDF	Arm D: (n=28) TDF
Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA oder einer Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ von Studienbeginn bis Woche 24	53,6 %*	50,0 %*	76,7 %*	3,6 %
Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA oder einer Verringerung um $> 2\log_{10}$ und normalen ALT-Werten in Woche 24	21,4 %*	28,1 %*	36,7 %*	0,0 %
Patienten mit ALT-Normalisierung	42,9 %*	50,0 %*	40,0 %*	7,1 %

*p-Wert $\leq 0,05$ TDF=Tenofovir-disoproxilfumarat ALT-Werte ≤ 31 U/l bei Frauen und ≤ 41 U/l bei Männern galten als normal.

In dieser Studie entwickelten 25 Teilnehmer Anti-Drug-Antikörper (ADA). Es wurden keine Auswirkungen dieser ADA auf die Pharmakokinetik oder die Wirksamkeit von Bulevirtid beobachtet.

MYR 203-Studie

In Studie 203 wurden insgesamt 15 Patienten 48 Wochen lang mit Bulevirtid 2 mg täglich behandelt. In diesem begrenzten Datensatz unterschieden sich die Wirksamkeit und Sicherheitsprofile nicht erheblich von denen der Patienten, die 24 Wochen lang behandelt wurden. Bei zwei Teilnehmern trat ein virologischer Durchbruch auf, wahrscheinlich im Zusammenhang mit mangelnder Medikationstreue.

Kinder und Jugendliche Sicherheit

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Hepcludex eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von chronischen Hepatitis-D-Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bulevirtid wurden nach intravenöser und subkutaner Anwendung charakterisiert. Mit höheren Dosen nahm die Exposition gegenüber Bulevirtid überproportional zu, während die Clearance und das Verteilungsvolumen abnahmen.

Verteilung

Das geschätzte Verteilungsvolumen ist kleiner als der gesamte Wassergehalt des Körpers. Die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung ist hoch, wobei > 99 % von Bulevirtid an Plasmaproteine gebunden sind.

Biotransformation

Für Bulevirtid wurden keine Studien zur Biotransformation durchgeführt. Bulevirtid ist ein lineares Peptid, das aus L -Aminosäuren besteht; es wird erwartet, dass es in kleinere Peptide und einzelne Aminosäuren abgebaut wird. Es sind keine aktiven Metaboliten zu erwarten.

Basierend auf den Ergebnissen von *In-vitro*-Interaktionsstudien bewirkte Bulevirtid keine Inhibition von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4.

Es wurde keine *In-vitro*-Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 durch Bulevirtid beobachtet.

Auf Grundlage der *In-vitro*-Studien sind für die häufigsten Effluxtransporter (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 und MATE2K) und Aufnahmetransporter (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 und OCT2) keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten. Es wurde eine spezifische *In-vitro*-Interaktion mit den organischen Anionentransportern OATP1B1 und OATP1B3 festgestellt, mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) von 0,5 µM bzw. 8,7 µM.

Elimination

Bei gesunden Probanden wurde keine Ausscheidung von Bulevirtid in den Urin nachgewiesen. Es wird angenommen, dass die Elimination hauptsächlich über die Bindung an das Ziel (NTCP) erfolgt. Sowohl die Verteilung als auch die Elimination nach mehrfacher Dosierung waren im Vergleich zu den geschätzten Werten nach der ersten Dosierung reduziert. Die Akkumulationsverhältnisse für die 2-mg-Dosierung betragen basierend auf C_{max} und AUC ca. das 2-Fache. Es wird davon ausgegangen, dass der Steady-State innerhalb der ersten Wochen nach der Anwendung erreicht wird. Nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen gingen die Plasmakonzentrationen mit einer Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ von 4 bis 7 Stunden zurück.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten zu Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien mit Bulevirtid durchgeführt.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung wurden keine Studien mit Bulevirtid durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Patienten im Alter von weniger als 18 Jahren vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einfacher und wiederholter Gabe sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Aufgrund der Art und Beschaffenheit sowie des Wirkmechanismus des Arzneimittels wurden keine Studien zur Genotoxizität und Karzinogenität durchgeführt.

Eine an Ratten durchgeführte Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung zeigte keine Toxizität im Zusammenhang mit Bulevirtid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat
Natriumhydrogencarbonat
Mannitol
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr.

Vor der Rekonstitution kann das Arzneimittel bis zu drei Monate lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden.

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität 2 Stunden lang bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht wird empfohlen, das Produkt sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank (-20 °C) aufbewahren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bis zu drei Monate lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahren (siehe Abschnitt 6.3) und nicht erneut einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflasche aus Glas mit Stopfen aus Brombutylkautschuk, versiegelt mit einem Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium mit Plasticscheibe)

Packungsgröße: 30 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und überschüssiges, nicht verbrauchtes Arzneimittel ist ordnungsgemäß zu entsorgen. Dem Patienten sind Wasser für Injektionszwecke, Spritzen, Nadelspitzen und Alkoholtupfer zur Verfügung zu stellen.

Gebrauchsanweisung

Die Bulevirtid-Durchstechflasche kurz vor der Injektion aus dem Kühlschrank nehmen und den blauen Flip-off-Schnappdeckel entfernen. Eine Einwegspritze verwenden und eine Nadelspitze (25 mm, 25G) am Spritzenkopf befestigen, um 1 ml Wasser für Injektionszwecke in die Spritze aufzuziehen. Anschließend die Spritzenadel mit der Spritze, die das Wasser für Injektionszwecke enthält, durch den Gummistopfen in die Bulevirtid-Durchstechflasche einführen. Anschließend das Wasser für Injektionszwecke im Inneren der Spritze in die Bulevirtid-Durchstechflasche injizieren und die Bulevirtid-Durchstechflasche vorsichtig schwenken, bis eine klare Lösung entsteht. Den vollständigen Inhalt der Bulevirtid-

Durchstechflasche wieder in dieselbe Spritze mit der 25-mm-/25-G-Nadelspitze aufziehen.

Die Nadelspitze anschließend von der Nadel abziehen. An diese Spritze eine spezielle Injektionsnadelspitze (13 mm, 26G oder 27G) anbringen und alle verbleibenden Luftblasen vor der Injektion aus der Spritze entfernen. Anschließend den Inhalt der Bulevirtid-Durchstechflasche subkutan anwenden.

Entsorgung des Arzneimittels und der Zubehörteile

Alle gebrauchten Komponenten/Abfallmaterialien sind gemäß den vor Ort geltenden Vorschriften zu handhaben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Myr GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg/Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1446/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig