

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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 (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung).

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 Hepatitis-B-Virus (HBV)-Grundinfektion verabreicht werden.

Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung mit 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 klinischen 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 wer-

den. 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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.

Leberfunktionsstörung

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).

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.

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 enthaltene „Schritt-für-Schritt-Injektionsanleitung“ muss vom Patienten sorgfältig beachtet werden.

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

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 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 Behandlungsende

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

Koinfektion mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV):

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, Doce-taxel, Fexofenadin, Glecaprevir, Glyburid (Glibenclamid), Grazoprevir, Nateglinid, Pa-clitaxel, Paritaprevir, Pitavastatin, Pravastatin, Repaglinid, Rosuvastatin, Simeprevir, Simva-statin, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan, Voxilaprevir) gleichzeitig angewendet werden. Nach Möglichkeit ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substrate zu vermeiden.

In einer klinischen Studie an gesunden Pro-banden wurden bei gleichzeitiger Anwen-dung von Tenofovir und Bulevirtid keine Aus-wirkungen auf die Pharmakokinetik von Tenofovir gezeigt.

In vitro wurde bei klinisch relevanten Kon-zentrationen keine CYP-Inhibition durch Bulevirtid beobachtet. In einer klinischen Studie wurde in Kombination mit hoch do-siertem 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 Vorsichts-maßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung für gleichzeitig angewendete Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite angezeigt, die empfindliche CYP3A4-Substrate sind (z. B. Ciclosporin, Carbama-zepin, Simvastatin, Sirolimus und Tacroli-mus).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Bulevirtid bei Schwan-geren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkun-gen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bulevirtid in die Muttermilch übergeht. Daher sollte die Ent-scheidung, ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit Bulevirtid abgesetzt/nicht an-gewendet werden soll, unter Berücksichti-gung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Bulevirtid auf die Fertilität liegen nicht vor. In tiexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Bulevirtid auf das Paa-rungsverhalten und die Fertilität von männ-lichen und weiblichen Tieren festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit 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 Nebenwir-kungen sind Erhöhung der Gallensalze (sehr häufig), Kopfschmerzen (sehr häufig), Pruri-tus (sehr häufig) und Reaktionen an der In-jektionsstelle (sehr häufig). Erhöhungen der Gallensalze waren in der Regel asymptomatisch und nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Die am häufigsten gemeldete schwerwie-gende Nebenwirkung ist eine Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen von Bulevirtid, die möglicherweise mit einem Virus-Rebound nach Absetzen der Behandlung im Zusam-menhang stand (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Marktzulassung.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufge-führt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkun-gen:

Gesamt-Gallensalze erhöht

Mit dem Wirkmechanismus von Bulevirtid verbundene asymptomatische Erhöhungen der Gallensalze wurden in klinischen Studien zu Bulevirtid sehr häufig beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung mit Bulevirtid gingen die Erhöhungen der Gallensalze zu-rück.

Aufgrund der Nierenausscheidung von Gal-lensalzen kann die Erhöhung der Gallensal-ze bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verstärkt sein.

Es liegen keine Daten zu den Langzeitaus-wirkungen (über > 48 Wochen gemessen) der durch Bulevirtid induzierten Erhöhung der Gallensalze vor.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bulevirtid ist zur subkutanen Injektion vorge-sehen, die mit Risiken für Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Rötung, Reizung, Juckreiz, Infektion, Hämatom, Aus-schlag, Verhärtung 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.

Eosinophilie

Bei mit Bulevirtid behandelten Patienten wurden häufig erhöhte Eosinophilenzahlen beobachtet. Damit waren keine klinischen Folgeerscheinungen, Nebenwirkungen der Leber oder signifikante leberbezogene La-borabnormalien verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-kungen nach der Zulassung ist von großer

Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
gelegentlich	Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktische Reaktion ^a
Erkrankungen des Nervensystems	
sehr häufig	Kopfschmerzen
häufig	Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
häufig	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	
sehr häufig	Gesamt-Gallensalze erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
sehr häufig	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ^b
häufig	Ermüdung
häufig	Grippeähnliche Erkrankung

a Nebenwirkung im Rahmen der Überwachung nach der Marktzulassung identifiziert
 b Schließt Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle und Dermatitis an der Injektionsstelle ein

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel. ATC-Code: J05AX28

Wirksamkeitsmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

MYR301-Studie

In Studie 301 wurden 100 von 150 Patienten mit chronischer HDV-Infektion randomisiert und erhielten entweder eine sofortige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg einmal täglich (N = 49) oder eine um 48 Wochen verzögerte Behandlung (N = 51). Die Randomisierung wurde nach dem Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer kompensierten Zirrhose stratifiziert.

Bei den 49 Patienten in der Gruppe mit sofortiger Behandlung betrug das mittlere Alter 44 Jahre; 61 % waren männlich, 84 % waren Weiße und 16 % waren Asiaten. Bei den 51 Patienten in der Gruppe mit verzögerter Behandlung betrug das mittlere Alter 41 Jahre; 51 % waren männlich, 78 % waren Weiße und 22 % waren Asiaten. Alle 100 Patienten hatten eine Infektion mit HDV-Genotyp 1.

Die Merkmale zu Studienbeginn waren zwischen den Gruppen mit sofortiger und verzögerter Behandlung ausgeglichen. Bei den Patienten, die zu Studienbeginn 2 mg Bulevirtid erhielten, betrug die mittlere HDV-RNA im Plasma 5,1 log₁₀ IE/ml, die mittlere ALT betrug 108 E/l, 47 % der Patienten hatten eine Zirrhose in der Vorgeschichte und 53 % der Patienten waren mit Interferon vorbehandelt worden.

Während der Studie (bis Woche 48) erhielten 63 % dieser Patienten eine Begleittherapie gemäß der Standardbehandlung für ihre HBV-Grundinfektion: Die am häufigsten angewendeten Begleitmedikamente waren Tenofoviridisoproxilfumarat-haltige oder Tenofoviralfenamid-haltige Arzneimittel (49 %) und Entecavir (14 %).

In der nachstehenden Tabelle sind die virologischen und biochemischen Ergebnisse für die sofortige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg einmal täglich und für die verzögerte Behandlung in Woche 48 dargestellt.

Siehe Tabelle unten

MYR202-Studie

In Studie MYR202 wurden 56 von 118 Patienten mit chronischer HDV-Infektion und anhaltender Virusreplikation, die mit Interferon vorbehandelt worden waren, eine Kontraindikation gegen Interferon hatten oder zirrotisch waren, randomisiert und erhielten 24 Wochen lang Bulevirtid 2 mg + TDF (N = 28) oder TDF allein (N = 28). In Woche 24 erreichten 21 % der Patienten in der Gruppe mit Bulevirtid 2 mg + TDF ein kombiniertes Ansprechen, 54 % erreichten eine nicht nachweisbare HDV-RNA (definiert als < Nachweisgrenze [limit of detection, LOD], wobei die Nachweisgrenze 14 IE/ml betrug) oder eine Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml, und 43 % erreichten eine Normalisierung der ALT. In Woche 24 erreichten keine Patienten in der TDF-Monotherapie-Gruppe ein kombiniertes Ansprechen, 4 % erreichten eine nicht nachweisbare HDV-RNA oder eine Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml und 7 % erreichten eine Normalisierung der ALT („normale ALT“ war definiert als ≤ 31 E/l bei Frauen und ≤ 41 E/l bei Männern).

MYR203-Studie

In Studie MYR203 wurden insgesamt 15 Patienten 48 Wochen lang mit Bulevirtid 2 mg täglich behandelt. In diesem begrenzten Datensatz unterschieden sich die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile nicht erheblich von denen der Patienten, die 24 Wochen lang behandelt wurden. Bei zwei Patienten trat ein virologischer Durchbruch auf, wahrscheinlich im Zusammenhang mit mangelnder Medikationstreue.

Immunogenität

Bulevirtid hat das Potenzial, Anti-Drug-Antikörper (ADA) zu induzieren, wie in klinischen Studien mittels eines Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) nachgewiesen wurde. In den Studien MYR203 und MYR301 waren insgesamt 64 Patienten, die 48 Wochen lang mit Bulevirtid 2 mg als Monotherapie behandelt wurden, für eine Beurteilung der ADA-Prävalenz geeignet; 18 dieser Patienten (28,1 %) wurden positiv auf ADA-Prävalenz getestet, von diesen waren 3 Patienten (4,7 %) bei Studienbeginn ADA-positiv.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Pharmakokinetik, Sicherheit oder Wirksamkeit von Bulevirtid bei diesen Patienten verändert waren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bulevirtid 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).

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 apparente Clearance und das apparente 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.

	Woche 48 ^a	
	Bulevirtid 2 mg (sofortige Behandlung) (N = 49)	Verzögerte Behandlung (N = 51)
Nicht nachweisbare^b HDV-RNA oder Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml und Normalisierung der ALT^c	45 % ^d	2 %
Nicht nachweisbare^b HDV-RNA oder Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml	71 % ^e	4 %
Normalisierung der ALT^c	51 % ^e	12 %

- a. Für den ersten Endpunkt wurde für fehlende Werte die Fortschreibung des letzten beobachteten Werts (*last observation carried forward*, LOCF) verwendet, wenn der fehlende Wert auf eine COVID-19-Erkrankung zurückzuführen war; anderenfalls galt „fehlend = Therapie-Versagen“; für den zweiten und den dritten Endpunkt galt „fehlend = Therapie-Versagen“.
- b. < untere Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantification*, LLOQ) (Ziel nicht nachgewiesen)
- c. Definiert als ALT-Wert innerhalb des Normalbereichs. Russische Prüfzentren: ≤ 31 E/l für Frauen und ≤ 41 E/l für Männer; alle anderen Prüfzentren: < 34 E/l für Frauen und < 49 E/l für Männer.
- d. p-Wert < 0,0001.
- e. Ohne Kontrolle der Multiplizität.

baut 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 (IC_{50}) von 0,5 μ M bzw. 8,7 μ M.

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.

Andere besondere Patientengruppen

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.

Ältere Patienten

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

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 pränatalen 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

2 Jahre

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 Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflasche aus Glas mit Stopfen aus Brombutyl- oder Chlorbutylkautschuk, 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 steriles 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 am Spritzenkopf befestigen, um 1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Spritze aufzuziehen. Anschließend die Spritzennadel mit der Spritze, die das sterile Wasser für Injektionszwecke enthält, durch den Gummistopfen in die Bulevirtid-Durchstechflasche einführen. Anschließend das sterile 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 derselben Nadelspitze aufziehen.

Die Nadelspitze anschließend von der Spritze abziehen. An diese Spritze eine Nadelspitze zur subkutanen Injektion 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1446/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Juli 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt