

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

HEPCLUDEX®

Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Bulevirtid als Bulevirtidacetat.

Hilfsstoffe

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

Eine Einzeldosis-Durchstechflasche mit 2,0 mg Hepcludex enthält 0,63 mg Natrium.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Steriles, konservierungsmittelfreies, weisses bis grauweisses lyophilisiertes Pulver, das vor der Verabreichung als subkutane Injektion mit 1 mL sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden muss. Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Bulevirtid. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 2 mg/mL Bulevirtid-Lösung.

Aufgrund des in der Spritze und in der Nadel verbleibenden Lösungsrückstands beträgt die verabreichte Bulevirtid-Dosis 1,7 mg.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten und Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Dosierung/Anwendung

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

Bei allen Patienten sollte die zugrunde liegende Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion je nach klinischer Indikation gemäss den offiziellen Richtlinien gleichzeitig behandelt werden.

Empfohlene Dosierung

Hepcludex sollte einmal täglich durch subkutane Injektion verabreicht werden.

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 2 mg Hepcludex.

Die empfohlene Dosis von Hepcludex bei pädiatrischen Patienten basiert auf dem Körpergewicht, wie in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Dosierung für pädiatrische Patienten bei Anwendung von Hepcludex 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Körpergewicht (kg)	Dosierung von rekonstituiertem Hepcludex 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (ml)	Tagesdosis Hepcludex
10 kg bis < 25 kg	0,5 ml	1 mg
25 kg bis < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg und mehr	1 ml	2 mg

Die subkutane Injektion von 1 ml des rekonstituierten Hepcludex 2mg Pulvers entspricht einer verabreichten Dosis von 1.7 mg.

Therapiedauer

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie mit einem klinischen Nutzen verbunden ist. Es kann eine Langzeitbehandlung in Betracht gezogen werden, wobei die Dauer der Behandlung auf der Grundlage der Kinetik von ALT, HDV-RNA und HBsAg, der Verträglichkeit der Behandlung und der medizinischen Beurteilung durch den behandelnden Arzt bzw. Ärztin individuell angepasst werden kann.

Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Hepcludex kann in den Oberschenkel oder Unterbauch injiziert werden.

Patienten oder die Betreuungsperson sollten von medizinischem Fachpersonal in der ordnungsgemässen Vorgehensweise für die Rekonstitution von Hepcludex mit steriles Wasser für Injektionszwecke und die Selbstverabreichung von subkutanen Injektionen mit einer Spritze geschult werden.

Siehe «Sonstige Hinweise» für Anweisungen zur Rekonstitution von Hepcludex vor der Verabreichung sowie die Packungsbeilage einschliesslich der Gebrauchsanweisung für Angaben zur Zubereitung und Verabreichung von Hepcludex.

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte die Verabreichung so bald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. Wenn es jedoch bereits fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die Dosis ausgelassen und der reguläre Zeitplan für die nächste Dosisgabe eingehalten werden. Es darf keine doppelte Dosis verabreicht werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung von Hepcludex erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hepcludex bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen der Child-Pugh-Klasse B oder C oder Patienten mit dekomprimierter Lebererkrankung wurden nicht untersucht (siehe «Pharmakokinetik»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance [CrCl] ≥60 und < 90 mL/min) ist keine Dosisanpassung von Hepcludex erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hepcludex bei Patienten mit CrCl < 60 mL/min wurden nicht untersucht (siehe «Pharmakokinetik»).

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisempfehlung bei Patienten über einem Alter von 65 Jahren erlauben würden (siehe «Pharmakokinetik»).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hepcludex bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Die empfohlene Dosierung von Hepcludex für Kinder mit kompensierter Lebererkrankung ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg basiert auf population-pharmakokinetischen/-pharmakodynamischen Modellierungen und Simulationen (siehe «Pharmakokinetik»).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Hepatitis-Exazerbation nach Behandlungsende

Nach dem Absetzen von Hepcludex kann es zu schweren akuten Exazerbationen der HDV- und HBV-Infektion kommen, insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose, bei denen ein erhöhtes Risiko für schwere Krankheitsschübe oder eine Progression zu einer hepatischen Dekompensation bestehen kann. Bei Patienten, die Hepcludex absetzen, ist die Leberfunktion über mehrere (mindestens sechs) Monate lang klinisch und labortechnisch engmaschig zu überwachen. Unter bestimmten Umständen kann die Wiederaufnahme der antiviralen Therapie gerechtfertigt sein.

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 Hepcludex beeinflusst.

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

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

Dekompensierte Lebererkrankung

Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Hepcludex bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose 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. Eine engmaschige Überwachung der HBV-DNA-Konzentrationen wird empfohlen.

Hypovitaminose

Pädiatrische Patienten mit erhöhten Gallensalzkonzentrationen können einem erhöhten Risiko für einen niedrigen Gehalt an fettlöslichen Vitaminen (einschliesslich Vitamin-D-Mangels) ausgesetzt sein. Diese sollten regelmässig überwacht und eine angemessene Nahrungsergänzung bereitgestellt werden.

Hilfsstoffe

Eine Durchstechflasche mit 2 mg Hepcludex enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Injektion, d.h. das Arzneimittel ist nahezu «natriumfrei».

Interaktionen

Einfluss anderer Wirkstoffe auf Bulevirtid

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

NTCP Inhibitoren

In vitro wurde gezeigt, dass bestimmte Arzneimittel das therapeutische Zielmolekül von Bulevirtid, das Natriumaurocholat-kotransportierende Polypeptid (NTCP), inhibieren können.

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel (z.B. Sulfasalazin, Irbesartan, Ezetimib, Ritonavir und Cyclosporin A) wird nicht empfohlen.

Einfluss von Bulevirtid auf andere Wirkstoffe

Vorsicht bei der gleichzeitigen Einnahme

OATP1B1/3 und NTCP Substrate

In vitro hemmte Bulevirtid die organischen Anionen-transportierenden Polypeptide OATP1B1 und OATP1B3 mit IC₅₀-Werten von jeweils 0,5 bzw. 8,7 µM. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Bulevirtid (bei einer Gabe von 5 mg zweimal täglich) wurde eine Zunahme des C_{max} und der AUC des OATP1B1/3- und NTCP-Substrats Pravastatin (40 mg Einzeldosis) auf das 1,34-Fache festgestellt. Bei Expositionen gegenüber Bulevirtid in der empfohlenen Dosis von 2 mg wird das Risiko für klinisch relevante Interaktionen mit OATP1B1/OATP1B3- und/oder NTCP-Substraten als gering eingeschätzt. Eine Anwendung mit Vorsicht ist geboten, wenn OATP1B1/OATP1B3- und/oder NTCP-Substrate (wie z.B. Estron-3-Sulfat, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Schilddrüsenhormone, Bosantan, Docetaxel, Fexofenadine, Glecaprevir, Glyburide (Glibenclamid), Grazoprevir, Nateglinide, Paclitaxel, Repaglinid, Simvastatin, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan und Vixilaprevir) in Kombination mit Bulevirtid verabreicht werden.

CYP3A4 Substrate

In klinischen Interaktionsstudien wurden keine stark ausgeprägten Interaktionseffekte von Bulevirtid auf die Clearance des CYP3A4-Substrats Midazolam beobachtet; schwache Interaktionseffekte von Bulevirtid auf CYP3A4-Substrate sind aber nicht ausgeschlossen. Als Vorsichtsmassnahme ist eine engmaschige Überwachung empfohlen, wenn sensitive CYP3A4-Substrate mit enger therapeutischer Breite (z.B. Cyclosporin, Carbamazepin, Sirolimus und Tacrolimus) in Kombination mit Bulevirtid verabreicht werden.

Sonstige Interaktionen

In *In-vitro*-Studien zeigte sich, dass für die häufigsten Effluxtransporter (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 und MATE2K) und Aufnahmetransporter (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 und OCT2) keine klinisch relevanten Interaktionen zu erwarten sind.

In-vitro-Studien zeigten keine Inhibition von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 durch Bulevirtid. Es wurde keine *In-vitro*-Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 durch Bulevirtid beobachtet.

In einer klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Freiwilligen zeigte sich kein signifikanter Einfluss von Bulevirtid auf die Pharmakokinetik von Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF), einem potenziellen Begleitmedikament zur Behandlung der HBV-Infektion.

Schwangerschaft/Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/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 (siehe «Präklinische Daten»).

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 in die Muttermilch übergeht. Aufgrund seiner hohen Proteinbindung ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Bulevirtid in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit Bulevirtid abgesetzt/nicht angewendet werden soll, sollte unter Berücksichtigung 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 tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Bulevirtid auf das Paarungsverhalten und die Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren festgestellt (siehe «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Hepcludex auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen durchgeführt. Patienten sind zu informieren, dass während der Behandlung mit Hepcludex über Schwindelgefühl berichtet wurde.

Unerwünschte Wirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf gepoolten Daten von 64 Patienten mit HDV-Infektion, die in einer Phase-2-Studie (MYR203) und einer Phase-3-Studie (MYR301) 48 Wochen lang mit Hepcludex 2 mg behandelt wurden, 28 Patienten mit HDV-Infektion, die in einer Phase-2-Studie (MYR202) 24 Wochen lang mit Hepcludex 2 mg behandelt wurden, sowie auf Erfahrungen aus der Postmarketingphase.

Liste der unerwünschten Wirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen tabellarisch aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit ^a	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig	Eosinophilie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit, einschliesslich anaphylaktische Reaktion ^b
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen (15,6%)
Häufig	Schwindelgefühl
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Gesamt-Gallensalze erhöht (20,3%)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	
Sehr häufig	Pruritus (10,9%)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (15,6%) ^c
Häufig	Ermüdung

^a Häufigkeit basierend auf allen Patienten, die in den klinischen Studien MYR203 und MYR301 bis Woche 48 Bulevirtid 2 mg (mit oder ohne ein Nukleosid-/Nukleotidanalogon zur HBV-Behandlung) erhielten.

^b Im Rahmen der Überwachung nach der Marktzulassung identifizierte Nebenwirkung.

^c Einschliesslich Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle.

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen**Eosinophilenzahl erhöht**

Bei mit Hepcludex 2 mg behandelten Patienten wurden häufig erhöhte Eosinophilenzahlen beobachtet. Damit waren keine klinischen Folgeerscheinungen, Nebenwirkungen der Leber oder signifikanten leberbezogenen Laboranomalien verbunden.

Gesamt-Gallensalze erhöht

Mit dem Wirkungsmechanismus von Hepcludex verbundene asymptomatische Erhöhungen der Gallensalze wurden in klinischen Studien zu Hepcludex 2 mg bei 20,3% der Patienten als sehr häufige unerwünschte Ereignisse berichtet. Nach Absetzen der Behandlung mit Hepcludex gingen die Erhöhungen der Gallensalze zurück.

Aufgrund der Nierenausscheidung von Gallensalzen kann die Erhöhung der Gallensalze bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verstärkt sein.

Da nur begrenzte Daten zur Langzeitanwendung von Hepcludex vorliegen, sind die Langzeitauswirkungen der durch Hepcludex induzierten Erhöhung der Gallensalze beim Menschen nicht bekannt.

Immunogenität

Hepcludex kann potenziell die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) induzieren, wie in klinischen Studien mittels ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) nachgewiesen wurde. In den Studien MYR203 und MYR301 kamen insgesamt 64 Patienten, die 48 Wochen lang mit Hepcludex 2 mg als Monotherapie behandelt wurden, für die Bewertung der ADA-Prävalenz in Frage. Bei 18 dieser Patienten (28,1%) wurden ADA nachgewiesen. Drei dieser Patienten (4,7%) wurden bei Studienbeginn positiv auf ADA getestet. Es gibt keine Hinweise auf Veränderungen der Sicherheit oder Wirksamkeit von Hepcludex bei diesen Patienten.

Meldung des Verdachts auf unerwünschter Wirkungen

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

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.

Eigenschaften/Wirkungen**ATC-Code**

J05AX28

Wirkungsmechanismus

Bulevirtid ist ein 47 Aminosäuren langes, N-terminal myristoyliertes, vom HBV-L-Protein abgeleitetes, synthetisches Lipopeptid. Bulevirtid blockiert das Eindringen von HBV und HDV in Hepatozyten, indem es an den essenziellen HBV- und HDV-Eingangsrezeptor NTCP bindet und diesen inaktiviert.

Pharmakodynamik

Antivirale Aktivität in der Zellkultur

Bulevirtid führte zu einer potenteren Inhibition der HDV-Infektion bei allen Kombinationen von HBV- und HDV-Genotypen, die in einem primären menschlichen Hepatozyten-Infektionssystem getestet wurden. Die mittleren EC₅₀-Werte für Bulevirtid lagen in einem Bereich von 0,26 bis 0,64 nM für HDV-1 bis HDV-8 und von 0,21 bis 0,68 nM für HDV mit Hüllen der HBV-Genotypen A-H. In ähnlicher Weise lagen die mittleren EC₅₀-Werte für Bulevirtid gegen HDV-1-Viren mit Pseudotypisierung mit mehreren Stämmen der HBV-Genotypen A-D bei jeweils 0,57 nM (Genotyp A), 0,59 nM (Genotyp B), 0,43 nM (Genotyp C) und 0,33 nM (Genotyp D). Bei 137 klinischen Isolaten zeigte Bulevirtid mittlere EC₅₀-Werte von jeweils 0,40 nM, 0,45 nM bzw. 0,70 nM gegen HDV-1, HDV-5 bzw. HDV-6. Die mittleren EC₅₀-Werte gegen klinische HDV-Isolate mit den Hüllen der HBV-Genotypen A, D und E lagen bei jeweils 0,58 nM, 0,38 nM bzw. 0,45 nM.

Resistenz

In klinischen Studien

In der Studie MYR301 wurde in der Gruppe mit Bulevirtid 2 mg in Woche 24 bei 6 Patienten und in Woche 48 bei 9 Patienten mit virologischem Durchbruch (2 aufeinander folgende Anstiege der HDV-RNA um $\geq 1 \log_{10}$ I.E./mL gegenüber dem niedrigsten Wert oder mindestens 2 aufeinander folgende positive HDV-RNA-Werte [Target-Nachweis] bei zuvor nicht nachweisbarer HDV-RNA [kein Target-Nachweis] an mindestens 2 aufeinander folgenden Zeitpunkten; 4 Patienten in Woche 48) oder einer Verringerung der HDV-RNA um $< 1 \log_{10}$ I.E./mL (6 Patienten in Woche 24 und 5 Patienten in Woche 48) eine Resistenzanalyse durchgeführt. In der Studie MYR202 erfolgte eine Resistenzanalyse bei 5 Patienten in der Gruppe mit Bulevirtid 2 mg mit einem virologischen Durchbruch (ein einziger Patient) oder einer Verringerung der HDV-RNA um $< 1 \log_{10}$ I.E./mL (4 Patienten) in Woche 24. In den Isolaten dieser Patienten wurden weder bei Studienbeginn noch in Woche 24 oder Woche 48 Substitutionen von Aminosäuren an HBV-Bulevirtid-Sequenzpositionen oder HDV-HDAg identifiziert, die mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Hepcludex assoziiert wären. Alle untersuchten Substitutionen blieben *in vitro* gegenüber Bulevirtid empfindlich. Resistzenzen gegen Hepcludex wurden nicht beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Hepcludex 2 mg einmal täglich bei der Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis D und kompensierter Lebererkrankung basieren auf den Daten bis 48 Behandlungswochen einer randomisierten, offenen Phase-3-Studie (Studie MYR301, n=150) sowie auf den Daten bis 24 und 48 Behandlungswochen zweier randomisierter, offener Phase-2-Studien (Studie MYR202, n=118, und Studie MYR203, n=90). Zusätzliche Daten nach einer 24-wöchigen Nachbeobachtung (entspricht Woche 72) liegen für die Studie MYR203 vor. Insgesamt wurden in den Studien MYR301, MYR202 und MYR203 92 Patienten mit Hepcludex 2 mg einmal täglich behandelt.

In den Studien MYR301, MYR202 und MYR203 wurde das kombinierte Ansprechen definiert als nicht nachweisbare HDV-RNA oder Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ I.E./mL gegenüber dem Ausgangswert sowie eine ALT-Normalisierung. Eine nicht nachweisbare HDV-RNA wurde in der Studie MYR301 als Wert unter der unteren Bestimmungsgrenze (lower limit of quantification, LLOQ, kein Target-Nachweis) und in den Studien MYR202 und MYR203 als Wert unter der Nachweigrenze (limit of detection, LOD) definiert, wobei die LOD bei jeweils 14 bzw. 10 I.E./mL lag.

Studie MYR301

In der Studie MYR301 wurden 100 von 150 Patienten mit chronischer HDV-Infektion randomisiert und entweder sofort mit Hepcludex 2 mg einmal täglich behandelt (n=49), oder die Behandlung wurde erst 48 Wochen später begonnen (n=51). Die Randomisierung wurde nach vorhandener oder nicht vorhandener kompensierter Zirrhose stratifiziert.

Das Durchschnittsalter der 49 Patienten in der Gruppe mit sofortiger Behandlung betrug 44 Jahre. 61% der Teilnehmer waren männlich, 84% waren Weisse, und 16% waren Asiaten. Das Durchschnittsalter der 51 Patienten in der Gruppe mit späterer Behandlung lag bei 41 Jahren. 51% waren männlich, 78% waren Weisse und 22% waren Asiaten. Alle Patienten waren mit dem HDV-Genotyp 1 infiziert. Die Ausgangsmerkmale waren in den Gruppen mit sofortiger und späterer Behandlung ausgewogen. Bei den Patienten in der Gruppe mit sofortiger Behandlung lag die mittlere HDV-RNA im Plasma bei Studienbeginn bei $5,1 \log_{10}$ I.E./mL und die mittlere ALT bei 108 E./L. 47% der Patienten hatten eine Zirrhose in der Anamnese, und 53% waren therapieerfahren in Bezug auf Interferon. Die Patienten erhielten die Standardbehandlung ihrer zugrunde liegenden HBV-Infektion. Die häufigsten Begleitmedikamente waren TDF oder Tenofovirafenamid enthaltende Arzneimittel (49%) und Entecavir (14%).

Tabelle 3 zeigt die virologischen und biochemischen Ergebnisse der sofortigen Behandlung mit Hepcludex 2 mg einmal täglich sowie der späteren Behandlung in Woche 24 und Woche 48.

Tabelle 3: Studie MYR301: Ergebnisse in Bezug auf HDV-RNA (virologisch) und ALT (biochemisch) in Woche 24^{a,b} und Woche 48^b bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung (vollständiger Analysesatz, Full Analysis Set)

	Woche 24		Woche 48	
	Hepcludex 2 mg (sofortige Therapie) (n=49)	Spätere Therapie (n=51)	Hepcludex 2 mg (sofortige Therapie) (n=49)	Spätere Therapie (n=51)
Nicht nachweisbare ^c HDV-RNA oder Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ I.E./mL und ALT-Normalisierung ^d	37% ^e	0%	45%	2%
Nicht nachweisbare ^c HDV-RNA oder Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ I.E./mL	55% ^f	4%	71% ^f	4%
ALT-Normalisierung ^d	53% ^f	6%	51% ^f	12%

^a Zwischenergebnisse.

^b Beim ersten Endpunkt wurde bei fehlenden Werten die letzte vorhandene Messung verwendet (last observation carrying forward, LOCF), sofern durch COVID-19 bedingt; andernfalls: Fehlen = Versagen; beim zweiten und dritten Endpunkt, Fehlen = Versagen.

^c < untere Bestimmungsgrenze [lower limit of quantification, LLOQ], kein Target-Nachweis.

^d Definiert als ALT-Wert im Normbereich: russische Prüfzentren: ≤ 31 E./L bei Frauen und ≤ 41 E./L bei Männern; alle anderen Prüfzentren: ≤ 34 E./L bei Frauen und ≤ 49 E./L bei Männern.

^e p-Wert $< 0,0001$.

^f Nominaler p-Wert $< 0,0001$.

Studie MYR202

In der Studie MYR202 wurden 56 von 118 Patienten mit chronischer HDV-Infektion und fortgesetzter Virusreplikation, die Interferonerfahrung hatten, eine

Kontraindikation gegen Interferon aufwiesen oder zirrhotisch waren, auf eine 24-wöchige Behandlung mit entweder Hepcludex 2 mg + TDF (n=28) oder TDF alleine (n=28) randomisiert. In Woche 24 hatten 21% der Patienten in der Gruppe mit Hepcludex 2 mg + TDF ein kombiniertes Ansprechen. 54 % erreichten nicht nachweisbare HDV-RNA oder eine Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ I.E./mL. 43% erzielten eine Normalisierung der ALT. In Woche 24 hatte kein Patient in der TDF-Gruppe ein kombiniertes Ansprechen. 4% erreichten nicht nachweisbare HDV-RNA oder eine Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ I.E./mL. 7% erzielten eine ALT-Normalisierung (normale ALT war definiert als ≤ 31 E/L bei Frauen und ≤ 41 E/L bei Männern).

Studie MYR203

In der Studie MYR203 wurden 15 von 90 Patienten mit chronischer HDV-Infektion auf eine 48-wöchige Behandlung mit Hepcludex 2 mg einmal täglich randomisiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als der Anteil an Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA in Woche 72 (Ende der behandlungsfreien 24-wöchigen Nachbeobachtungsduer). In Woche 24 bzw. 48 hatten jeweils 33% bzw. 53% der Patienten ein kombiniertes Ansprechen. 47% bzw. 60% erreichten nicht nachweisbare HDV-RNA oder eine Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ I.E./mL. Jeweils 64% bzw. 73% erzielten eine ALT-Normalisierung (normale ALT war definiert als ≤ 31 E/L bei Frauen und ≤ 41 E/L bei Männern). Ein Patient (7%), der Hepcludex 2 mg erhalten hatte, erreichte in Woche 72 den primären Endpunkt nicht nachweisbarer HDV-RNA; weitere 4 Patienten (27%) erreichten eine Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ I.E./mL. Drei Patienten, die Hepcludex 2 mg erhalten hatten, erreichten in Woche 72 eine ALT-Normalisierung sowie ein kombiniertes Ansprechen.

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Bulevirtid wurden nach intravenöser und subkutaner Anwendung charakterisiert. Mit höheren Dosen nahm die Exposition gegenüber Bulevirtid überproportional zu (Dosisbereich: 100 mcg bis 20 mg intravenös; 800 mcg bis 10 mg subkutan). Nach 14-tägiger Dosierung betragen die Akkumulationsverhältnisse für die empfohlene 2-mg-Dosierung basierend auf C_{max} und AUC_{0-24h} ca. das 2-Fache. Auf der Grundlage der klinischen Ergebnisse und der Populations-PK-Analyse konnte kein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von ADA und der PK von Bulevirtid festgestellt werden.

Die Steady-State-PK-Parameter von Bulevirtid in Studie MYR301 (basierend auf der Populations-PK-Analyse) sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Bulevirtid nach subkutaner Verabreichung von Hepcludex 2 mg bei HDV-infizierten Erwachsenen^a

Parameter ^b	Bulevirtid
C_{max} (ng/mL)	24 (20–30)
AUC_{0-24h} (ng•h/mL)	261 (216–315)

^a Expositionsschätzungen aus der Populations-PK-Analyse bei Teilnehmern an der Studie MYR301, n=49.

^b Werte bezogen auf geometrische Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall).

Absorption

Nach subkutaner Injektion wurden nach 0,5 bis 3 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von Bulevirtid erreicht.

Es liegen keine Schätzungen der absoluten Bioverfügbarkeit von 2 mg Bulevirtid nach subkutaner Injektion vor. Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Verabreichung von Dosen mit 5 mg und 10 mg wird auf jeweils 48% bzw. 57% geschätzt. Da für Bulevirtid eine nicht-lineare PK gezeigt wurde, sollte die Extrapolation der Bioverfügbarkeit auf andere Dosen mit Vorsicht erfolgen.

Distribution

Die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung ist hoch, wobei > 99,9% von Bulevirtid an Plasmaproteine gebunden ist.

Nach mehrfacher Verabreichung von 2 mg Bulevirtid als subkutane Injektion wurde das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen in der Studie MYR203 auf 133 L geschätzt.

Metabolismus

Für Bulevirtid wurden keine Studien zur Biotransformation durchgeführt. Bulevirtid ist ein lineares Peptid, das aus L-Aminosäuren besteht; es wird erwartet, dass es durch Peptidase in Aminosäuren katabolisiert wird. Es werden keine aktiven Metaboliten erwartet.

Elimination

Bei gesunden Probanden wurde keine Ausscheidung von Bulevirtid in den Urin nachgewiesen. Nach mehrfacher Verabreichung von 2 mg Bulevirtid als subkutane Injektion wurde die mittlere scheinbare systemische Gesamtclearance in der Studie MYR203 auf 12,8 L/h geschätzt. Nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen gingen die Plasmakonzentrationen mit einer $t_{1/2}$ von 3–7 Stunden zurück.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Auf der Grundlage von Populations-PK-Modellen hatten Alter (Jahre; Medianwert [min; max]: 39,0 [18,0; 65,0]), Geschlecht (n, männlich=277; weiblich=137), ethnische Zugehörigkeit (n; Weisse=367; Schwarze oder Afroamerikaner=9; Asiaten=37; andere=1) oder Körpergewicht (kg; Medianwert [min; max]: 74,3 [39,7; 110]) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die systemische Exposition gegenüber Bulevirtid.

Leberfunktionsstörungen

Im Populations-PK-Modell zeigte sich bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) (n=154) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (n=230) ein Anstieg der AUC_{tau} um 41,5% und ein Anstieg der C_{max} um 38,3%. Die Pharmakokinetik von Bulevirtid wurde bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B bzw. C) nicht untersucht (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Nierenfunktionsstörungen

In einer Populations-PK-Analyse hatte eine leichte Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 60$ und < 90 mL/min, n=60) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bulevirtid. Die Pharmakokinetik von Bulevirtid wurde bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl < 60$ mL/min) oder bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium, einschließlich Dialysepatienten, nicht untersucht (siehe «Dosierung/Anwendung»). Da Bulevirtid zu > 99,9% an Plasmaproteine gebunden ist, ist nicht davon auszugehen, dass sich die Bulevirtid-Exposition durch eine Dialyse verändern würde.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Bulevirtid bei älteren Patienten (ab einem Alter von 65 Jahren) wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Bulevirtid bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Die Dosierungsempfehlungen für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg basieren auf einem Extrapolationsansatz, bei dem bei Kindern eine Bulevirtidexposition angestrebt wird, die der Bulevirtidexposition bei Erwachsenen mit HDV-Infektion unter der Anwendung von Bulevirtid 2 mg einmal täglich entspricht. Populationspharmakokinetische/-pharmakodynamische Modellierungen und Simulationen prognostizieren, dass die Steady-State Bulevirtidexpositionen bei Kindern bei der empfohlenen gewichtsbasierten Dosierung von Bulevirtid (siehe «Dosierung/Anwendung») ähnlich sind zum Expositionsbereich, der bei einer subkutanen Injektion von 2 mg Bulevirtid einmal täglich bei Erwachsenen als sicher und wirksam etabliert wurde.

Präklinische Daten

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

Studien zur Kanzerogenität und Genotoxizität von Bulevirtid wurden nicht durchgeführt.

Sonstige Hinweise*Inkompatibilitäten*

Nicht zutreffend.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Die rekonstituierte Injektionszubereitung ist nicht konserviert. Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische in-use Stabilität für 2 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht wird empfohlen, das Produkt sofort zu verwenden.

Rekonstituiertes Hepcludex nicht wiederverwenden oder zur späteren Verwendung aufbewahren.

Besondere Lagerungshinweise

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank (2–8°C) lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

*Hinweise für die Handhabung**Zubereitung und Verabreichung der Dosis*

Patienten oder Betreuungspersonen sollten von medizinischem Fachpersonal in der ordnungsgemässen Vorgehensweise für die Rekonstitution von Hepcludex mit steriles Wasser für Injektionszwecke und die Selbstverabreichung von subkutanen Injektionen mit einer Spritze (mit den für die zu verabreichende Dosis erforderlichen Graduierungen) geschult werden. Parenteral verabreichte Arzneimittel sind vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen.

Der Patient oder die Betreuungsperson ist anzuweisen, zum Zeitpunkt der Verordnung und bei Bedarf während der laufenden Anwendung von Hepcludex die «Gebrauchsanweisung» zu lesen.

Die folgenden Anweisungen sind gegenüber dem Patienten oder der Betreuungsperson besonders zu betonen:

- Hepcludex muss bis zur Zubereitung und Verabreichung im Kühlschrank aufbewahrt werden.
- Hepcludex muss vor der Verabreichung mit steriles Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.
- Das sterile Wasser für Injektionszwecke sowie die Spritze und die Nadeln für die Zubereitung und Injektion werden getrennt von Hepcludex bereitgestellt. Sie sind für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Hepcludex wird als subkutane Injektion verabreicht. Es darf nicht auf anderem Wege verabreicht werden.

Anweisungen für die Rekonstitution

- Für die aseptische Rekonstitution von Hepcludex fügen Sie der Durchstechflasche mit lyophilisiertem Pulver 1 mL steriles Wasser für Injektionszwecke hinzu.
- Klopfen Sie vorsichtig gegen die Durchstechflasche, und rollen Sie sie dann zwischen den Händen, um das Pulver aufzulösen. Bis zur vollständigen Auflösung kann es bis zu 3 Minuten dauern.
- Das vollständig aufgelöste Hepcludex sollte klar sein und keinen Schaum aufweisen. Wenn die Hepcludex-Lösung schaumig aussieht, warten Sie etwas länger, bis sich das Pulver aufgelöst hat.
- Wenn Blasen in der Lösung zu sehen sind, klopfen Sie vorsichtig gegen die Durchstechflasche, bis sie verschwinden.
- Wenn Sie Partikel in der Lösung sehen, nachdem das Pulver (vollständig) aufgelöst ist, verwenden Sie die betreffende Durchstechflasche mit der Lösung nicht.
- Die rekonstituierte Lösung sollte sofort verwendet werden. Wenn dies jedoch nicht möglich ist, kann sie bei einer Temperatur von bis zu 25°C bis zu 2 Stunden lang aufbewahrt werden. Nicht im Kühlschrank aufbewahren.
- Das für die zu verabreichende Dosis benötigte Dosisvolumen muss aus der Hepcludex-Durchstechflasche mit derselben Nadelspitze, die zuvor für die Injektion des sterilen Wassers in die Hepcludex-Durchstechflasche verwendet wurde, wieder in dieselbe Spritze aufgezogen werden (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Für die Verabreichung von Hepcludex zu entnehmende erforderliche Dosisvolumen

Hepcludex-Dosis	Zu entnehmendes erforderliches Volumen von rekonstituiertem Hepcludex
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

- 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.

Anweisungen zur Verabreichung

- Verabreichung als subkutane Injektion in den Oberschenkel oder Unterbauch.
- Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte die Verabreichung so bald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. Wenn es jedoch bereits fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die Dosis ausgelassen und der reguläre Zeitplan für die nächste Dosisgabe eingehalten werden. Es darf keine doppelte Dosis verabreicht werden.
- Injektionsstelle bei jeder Injektion wechseln.

Wichtig: Patienten sind daran zu erinnern, dass es wichtig ist, die Durchstechflaschen, Spritzen, Nadeln oder übrig bleibendes steriles Wasser für Injektionszwecke nicht wiederzuverwenden. Hepcludex und die Zubehörmaterialien sind **nur zum einmaligen Gebrauch** bestimmt. Alle Komponenten sind nach dem Gebrauch zu entsorgen, einschliesslich des nicht verwendeten sterilen Wassers für Injektionszwecke.

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

Ausführliche Anweisungen für die Anwendung und Handhabung von Hepcludex finden Sie in der Packungsbeilage (siehe Rubrik «Gebrauchsanweisung»).

Zulassungsnummer

68338 (Swissmedic)

Zulassungsinhaberin

Gilead Sciences Switzerland Sàrl, Zug

Stand der Information

November 2025

31301 / 16.12.2025

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
HEPCLUDEX Trockensub 2 mg J05AX28 Bulevirtid	Gilead Sciences Switzerland Sàrl Durchstechflasche 30 Stk	5898.85	A SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM)