

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HEPCLUDEX 2 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа булевиридов ацетат, еквивалентен на 2 mg булевирид (bulevirtide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор (прах за инжекции)

Прахът е бял до почти бял.

След реконституиране, разтвор с рН приблизително 9,0 и осмолалитет приблизително 300 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Heprcludex е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит D (делта) (hepatitis delta virus, HDV) при HDV-РНК позитивни в плазма (или серум) възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на пациенти с инфекция с HDV.

Дозировка

Булевирид трябва да се прилага в доза 2 mg веднъж дневно (на всеки 24 часа \pm 4 часа) чрез подкожна инжекция като монотерапия или при едновременно приложение с нуклеозиден/нуклеотиден аналог за лечение на основната инфекция с HBV.

Относно едновременното приложение с нуклеозидни/нуклеотидни аналози за лечение на инфекция с HBV, вижте точка 4.4.

Продължителност на лечението

Оптималната продължителност на лечението е неизвестна. Лечението трябва да продължи, докато е свързано с клинична полза.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението в случай на трайна (6 месеца) HBsAg сероконверсия или загуба на вирусологичен и биохимичен отговор.

Пропуснати дози

Ако инжекция е пропусната и са изминали по-малко от 4 часа от планираното време, инжекцията трябва да се постави, колкото е възможно по-скоро. Времето на следващата инжекция няма да бъде изчислено от момента на „спасяващата“ инжекция, а според предварително установената схема на инжектиране.

Следователно е необходимо да се върнете към обичайния модел на приложение в определеното време на следващия ден.

Ако инжекция е пропусната и са изминали повече от 4 часа от планираното време, планираната доза не трябва да бъде прилагана.

Следващата инжекция трябва да се постави съгласно обичайната схема (инжектиране на предписаната доза, без да се удвоява), в определеното време на следващия ден.

Ако инжектирането е направено погрешка повече от 4 часа от планираното време, следващото приложение трябва да се направи по обичайния начин (т.е. в съответствие с първоначалния модел).

Специални популации

Популация в старческа възраст

Липсват данни при пациенти на възраст > 65 години.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания с булевиртид при пациенти с бъбречно увреждане.

Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно. По време на лечението може да настъпи повишение на жлъчните соли. Поради бъбречната екскреция на жлъчните соли, повишението на жлъчните соли може да бъде по-голямо при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh-Turcotte). Безопасността и ефикасността на булевиртид при пациенти с декомпенсирана цироза не са установени (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на булевиртид при пациенти на възраст по-малка от 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение. Булевиртид може да се инжектира на места като горната част на бедрото или корема.

На пациентите, които ще прилагат продукта самостоятелно, трябва да се проведе подходящо обучение, за да се сведе до минимум рискът от реакции на мястото на инжектиране.

Указанията за потребителя, предоставени в картонената опаковка, трябва да бъдат внимателно спазвани от пациента.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

HDV и HBV генотип

HDV генотип 1 преобладава в популацията в клиничните изпитвания. Не е известно дали HDV или HBV генотипът оказва влияние на клиничната ефикасност на булевиртид.

Декомпенсирано чернодробно заболяване

Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на булевиртид при пациенти с декомпенсирана цироза не са установени. Не се препоръчва употреба при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Коинфекция с вируса на хепатит В (HBV)

Основната инфекция с HBV трябва да се лекува едновременно съгласно настоящите терапевтични ръководства. В клиничното проучване с булевиртид MYR202 са включени само пациенти с признаци на активен хепатит, въпреки лечението с нуклеозиден/нуклеотиден аналог; едновременно с булевиртид е прилаган и тенофовир дизопроксил фумарат. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на HBV-ДНК.

Екзацербации на хепатита след спиране на лечението

Прекратяването на лечението с булевиртид може да доведе до реактивиране на инфекцията с HDV и HBV и екзацербация на хепатит. В случай на прекратяване на лечението, трябва да се извърши внимателно проследяване на чернодробната функция, включително нивата на трансаминазите, както и вирусния товар, определен чрез HBV-ДНК и HDV-РНК.

Повишение на нивата на жлъчните соли

Много често при приложение на булевиртид са наблюдавани асимптоматично и дозозависимо повишение на нивата на жлъчните соли в серума. Това повишение е обратимо при прекратяване на лечението. То може да се очаква при повечето пациенти, като се има предвид механизма на действие на булевиртид, който чрез инактивиране на NTCP (натриево-зависим таурохолат котранспортен полипептид) рецептора, блокира преноса на жлъчни соли от порталното кръвообръщение към хепатоцитите. При пациенти с бъбречна недостатъчност повишението на нивата на жлъчните соли може да бъде по-изразено.

Липсват данни за дългосрочното въздействие (> 48 седмици) на това повишение на нивата на жлъчните соли, предизвикано от булевиртид (вж. точка 4.8).

Реакции на мястото на приложение

Булевиртид е предназначен за подкожна инжекция, която е свързана с рискове от реакции на мястото на инжектиране, например подуване, зачервяване, дразнене, сърбеж, инфекции, хематом и локална болка. По-вероятно е тези локални реакции да се появят при случайно инжектиране на неправилно място или когато разтворът случайно е попаднал в меките тъкани.

Коинфекция с човешки имунодефицитен вирус и вируса на хепатит С :

Липсват данни при пациенти коинфектирани с HIV или HCV.

Помощни вещества:

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Доказано е *in vitro*, че някои лекарствени продукти могат да инхибират таргетния за булевиртид натриево-зависим таурохолат котранспортен полипептид (sodium-taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP). Не се препоръчва едновременното приложение на такива лекарствени продукти (напр. сулфасалазин, ирбесартан, езетимиб, ритонавир и циклоспорин А).

Като предпазна мярка се налага стриктно клинично наблюдение, когато субстрати на NTCP (напр. естрон-3-сулфат, флувастатин, аторвастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и тиреоидни хормони) се прилагат едновременно с булевиртид. Когато е възможно, едновременното приложение на тези субстрати трябва да се избягва.

In vitro е наблюдавано инхибиране на OATP1B1/3 транспортерите от булевиртид, макар и само при концентрация $\geq 0,5 \mu\text{M}$, която се достига само *in vivo* след приложение на високи дози булевиртид (10 mg подкожно). Клиничното значение на тези находки е неизвестно. Като предпазна мярка се налага стриктно клинично наблюдение, когато едновременно са прилагани субстрати на OATP1B1/3 (напр. аторвастатин, босентан, доцетаксел, фексофенадин, глекапревир, глибурид (глибенкламид), гразопревир, натеглинид, паклитаксел, паритапревир, питавастатин, правастатин, репаглинид, розувастатин, симепревир, симвастатин, олмесартан, телмисартан, валсартан, воксилапревир). Когато е възможно, едновременното приложение на тези субстрати трябва да се избягва.

В едно клинично проучване при здрави доброволци едновременното приложение на тенофовир и булевиртид не оказва влияние върху фармакокинетиката на тенофовир.

Не е наблюдавано инхибиране на CYP от булевиртид *in vitro* при клинично значими концентрации. Въпреки това в клинично проучване е наблюдавано приблизително 40 % увеличение в средно геометричните стойности на частични $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ на едновременно прилагания мидазолам (субстрат на CYP3A4) в комбинация с високи дози булевиртид (10 mg) и тенофовир (245 mg), като от друга страна не е установено значително влияние върху $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ на мидазолам при приложение само на тенофовир. Като предпазна мярка се препоръчва внимателно клинично наблюдение за едновременно прилагани лекарства с тесен терапевтичен индекс, които са чувствителни субстрати на CYP3A4 (напр. циклоспорин, карбамазепин, симвастатин, сиролимус и такролимус).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на булевиртид при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност.

Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на булевиртид по време на бременност и при жени в детородна възраст, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали булевиртид се екскретира в кърмата. Следователно трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с булевиртид, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на булевиртид върху фертилитета при хора. В проучвания при животни не са наблюдавани ефекти на булевиртид върху чифтосването и фертилитета при мъжките и женските животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Продуктът повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че е съобщена замаяност по време на лечението с булевиртид. (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са асимптоматично, дозозависимо и обратимо (след прекратяване на лечението) повишение на нивата на жлъчните соли (много чести) и реакции на мястото на инжектиране (чести) (вж. точка 4.4).

Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е екзацербация на хепатита след преустановяване на приложението на булевиртид, вероятно дължаща се на вирусологичен ребаунд след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са изброени нежеланите реакции с честоти „чести“ и „много чести“ по системо-органен клас и абсолютна честота. Честотите се определят по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	
	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия Еозинофилия Левкопения Лимфопения Неутропения Ретикулоцитопения Тромбоцитопения
Нарушения на нервната система		Замаяност Главоболие Сомнолентност
Сърдечни нарушения		Тахикардия
Стомашно-чревни нарушения		Абдоминална дистензия Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритем Хиперхидроза Пруритус Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Грипоподобно заболяване Еритем на мястото на инжектиране Хематом на мястото на инжектиране Пруритус на мястото на инжектиране Дерматит на мястото на инжектиране Локална реакция
Изследвания	Повишаване на общото ниво на жлъчните соли	Повишени стойности на ALT

		Повишени стойности на амилаза Повишени стойности на AST Увеличен билирубин в кръвта Повишен креатинин в кръвта Повишени стойности на GT Понижени стойности на хемоглобин Повишени стойности на INR Повишени стойности на липаза Понижен брой неутрофили
--	--	---

Описание на избрани нежелани реакции:

Повишение на ALT

Повечето повишения на ALT са съобщавани след спиране на лечението и могат да се дължат на екзацербация на хепатита след прекратяване на антивирусното лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсват данни за предозиране на булевиртид при хора. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван за признаци за токсичност и да му бъде приложено стандартно поддържащо лечение, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни препарати за системно приложение, други антивирусни средства. АТС код: J05AX28

Механизъм на действие

Булевиртид блокира навлизането на HBV и HDV в хепатоцитите, като се свързва и инактивира NTCP, транспортер на жлъчни соли в черния дроб, който е важен HBV/HDV рецептор, медиращ навлизането.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност и безопасност на булевиртид са изследвани в две проучвания Фаза 2. Включени са пациенти с хронична инфекция с HDV и активен хепатит. Популацията на двете проучвания е основно от европеидната раса, като преобладава HDV генотип 1.

Проучване MYR 202

Многоцентровото, открито, рандомизирано клинично проучване фаза 2 оценява ефикасността и безопасността на три дози булевиртид (2 mg/ден, 5 mg/ден и 10 mg/ден) в продължение на 24 седмици при пациенти с хроничен хепатит D и чернодробна цироза, или при пациенти, които са имали неуспешна

предходна терапия с интерферон, или при които такава терапия е противопоказана (включително анамнеза за непоносимост към интерферон). Участниците в проучването получават или ежедневни подкожни инжекции с булевиртид 2 mg/ден, 5 mg/ден и 10 mg/ден в допълнение към тенофовир (таблетки), или само тенофовир в продължение на 24 седмици. 50 % от участниците в проучването имат цироза на черния дроб на изходно ниво. Участниците имат компенсирано чернодробно заболяване, средната възраст е 40,2 (9,5) години, 66,9 % са мъже, 85,6 % са от европейската раса, 13,6 % са азиатци и 0,8 % са чернокожи. Пациентите са имали активен хепатит със средни нива на ALT 115 (79,5) U/l. Пациенти с HIV и активна HCV инфекция са били изключени. Характеристиките на изходно ниво са сравними между рамената на лечение. Първичната крайна точка на проучването е HDV РНК под нивата на детекция или понижение с $\geq 2\log_{10}$ от изходното ниво до седмица 24.

Таблицата по-долу обобщава резултатите за ефикасност при mITT популация на седмица 24:

Отговор според HDV РНК	Рамо А: (n=28) 2 mg булевиртид + TDF	Рамо В: (n=32) 5 mg булевиртид + TDF	Рамо С: (n=30) 10 mg булевиртид + TDF	Рамо D: (n=28) TDF
Пациенти с HDV РНК под нивата на детекция или с намаление с $\geq 2\log_{10}$ от изходно ниво до седмица 24	53,6 %*	50,0 % *	76,7 % *	3,6 %
Пациенти с РНК на HDV под нивата на детекция или намаление с $>2\log_{10}$ и нормална ALT на седмица 24	21,4 %*	28,1 %*	36,7 %*	0,0 %
Пациенти с нормализиране на ALT	42,9 %*	50,0 %*	40,0 % *	7,1 %

*p-стойност $\leq 0,05$ TDF = тенофовир дизопрроксил фумарат

Стойностите на ALT ≤ 31 U/L при женски и ≤ 41 U/L при мъжки пол се считат за нормални

В това проучване 25 участници развиват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). Не са установени признаци, че тези ADA повлияват фармакокинетиката и ефикасността на Hepcludex.

Проучване MYR 203

В проучването 203 общо 15 пациенти са лекувани с булевиртид 2 mg дневно в продължение на 48 седмици. При този ограничен набор от данни профилите на ефикасност и безопасност не се различават съществено от тези при пациентите, лекувани в продължение на 24 седмици. Двама участници развиват вирусологичен пробив, вероятно свързан с непридържане към лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Hepcludex в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит D (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на булевиртид са охарактеризирани след интравенозно и подкожно приложение. Експозицията на булевиртид се повишава непропорционално, а клирънсът и обемът на разпределение намаляват при по-високи дози.

Разпределение

Изчисленият обем на разпределение е по-малък от общото количество вода в организма. Свързването *in vitro* с плазмените протеини е във висока степен, като > 99 % от булевиртид се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Не е провеждано проучване на биотрансформацията на булевиртид. Булевиртид е пептид с линейна структура, състоящ се от L-аминокиселини, и се очаква да се разгражда до по-малки пептиди и отделни аминокиселини. Не се очаква образуване на активни метаболити.

Въз основа на резултатите от *in vitro* проучвания за взаимодействия, булевиртид не инхибира CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4.

In vitro не се наблюдава индуциране на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 от булевиртид.

Въз основа на *in vitro* проучвания не се очаква клинично значимо взаимодействие с най-често срещаните ефлуксни транспортери (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 и MATE2K) и ъптейк транспортери (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 и OCT2). Установено е *in vitro* специфично взаимодействие с транспортиращите органични аниони полипептиди, OATP1B1 и OATP1B3, съответно при стойности на IC₅₀ 0,5 и 8,7 μM.

Елиминиране

При здрави доброволци не е установена екскреция на булевиртид в урината. Допуска се, че елиминирането чрез таргетно (NTCP) свързване е основният път. Както разпределението, така и елиминирането след многократно прилагане са понижени в сравнение със стойностите, определени след първата доза. Индексите на кумулиране при доза 2 mg за C_{max} и AUC са приблизително 2 пъти. Приема се, че стационарно състояние се достига в рамките на първите седмици от приложението. След достигане на пикови концентрации, плазмените нива спадат с t_{1/2} 4—7 часа.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания с булевиртид при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания с булевиртид при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Липсват данни при пациенти по-възрастни от 65 години.

Педиатрична популация

Липсват данни при пациенти по-млади от 18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност след единична доза и при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са проведени проучвания за генотоксичност и канцерогенност поради естеството и механизма на действие на продукта.

Извършено е проучване за проследяване на пренаталното и постнаталното развитие (pre- and post-natal development study, PPND) при плъхове и то не показва свързана с булевириин токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев карбонат, безводен
Натриев хидрогенкарбонат
Манитол
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

1 година

Преди реконституирането продуктът може да се съхранява в хладилник (2 °С—8 °С) за период до три месеца.

След реконституиране химическата и физичната стабилност при употреба са демонстрирани в продължение на 2 часа при стайна температура (до 25 °С). От микробиологична гледна точка се препоръчва продуктът да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер (-20 °С). За да се предпази от светлина, съхранявайте флаконите в картонената опаковка. Да се съхранява до три месеца в хладилник (2 °С — 8 °С) (вж. точка 6.3) и да не се замразява повторно.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло, със запушалка от бромобутилова гума, с обкатка с отчупваща се капачка (алуминиева с пластмасов диск).

Опаковка по 30 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба и излишъкът от неизползван продукт трябва да бъде изхвърлен по подходящ начин. На пациента трябва да се предоставят вода за инжекции, спринцовки, игли и тампони, напоени със спирт.

Указания за употреба

Флаконът с булевиртид трябва да се извади от хладилника малко преди инжектирането и синята, отчупваща се капачка трябва да бъде свалена. Трябва да се вземе спринцовка за еднократна употреба и да се прикрепят игла (25 mm, 25G) към върха на спринцовката, за да се изтегли 1 ml вода за инжекции в спринцовката. Иглата на спринцовката, съдържаща водата за инжекции, след това трябва да се въведе във флакона с булевиртид през гумената запушалка. След това водата за инжекции от спринцовката се инжектира във флакона с булевиртид и флаконът с булевиртид трябва да се разклати внимателно до получаване на бистър разтвор. Цялото съдържание на флакона с булевиртид трябва да бъде изтеглено обратно в същата спринцовка с игла 25 mm, 25 G.

След това иглата трябва да се свали. Към тази спринцовка трябва да се прикрепят специална инжекционна игла (13 mm, 26 или 27G) и всички останали въздушни мехурчета трябва да бъдат отстранени от спринцовката преди инжектиране. След това съдържанието на флакона с булевиртид се прилага подкожно.

Изхвърляне на лекарствения продукт и помощни компоненти

С всички използвани компоненти/отпадъци трябва да се работи в съответствие с действащото законодателство.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Myr GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg/Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1446/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu> и на уебсайта на MYR GmbH (<http://myr-pharma.com/>).

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

Lycontract GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, параграф 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а, (4) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Събиране на данни от участието в регистъра MYR-HDV	-
MYR204 — Многоцентрово, открито, рандомизирано клинично проучване фаза 2б за оценка на ефикасността и безопасността на булевиртид в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2а при пациенти с хроничен хепатит делта	28 февруари 2023 г.
MYR301 — Многоцентрово, открито, рандомизирано клинично проучване фаза 3 за оценка на ефикасността и безопасността на булевиртид при пациенти с хроничен хепатит делта	28 февруари 2025 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NEPCLUDEX 2 mg прах за инжекционен разтвор
булевиртид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 2 mg булевиртид (като ацетат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев карбонат, безводен, натриев хидрогенкарбонат, манитол, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор
30 флакона за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение след реконституиране.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във фризер. За да се предпази от светлина, съхранявайте флаконите в картонената опаковка. Да се съхранява до три месеца в хладилник и да не се замразява отново.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MYR GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg v. d. H.
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1446/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

NEPCLUDEX

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ
ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NEPCLUDEX 2 mg прах за инжекции
булевиртид
Подкожно приложение след реконституиране

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 mg

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник до три месеца

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

HEPCLUDEX 2 mg прах за инжекционен разтвор булевиртид (bulevirtide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hepcludex и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да прилагате Hepcludex
3. Как да прилагате Hepcludex
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hepcludex
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Ръководство за инжектиране стъпка по стъпка

1. Какво представлява Hepcludex и за какво се използва

Какво представлява Hepcludex

Hepcludex съдържа активното вещество булевиртид, което е антивирусно лекарство.

За какво се използва Hepcludex

Hepcludex се използва за лечение на продължителна (хронична) инфекция с вируса на хепатит делта (HDV) при възрастни с компенсирано чернодробно заболяване (когато черният дроб все още функционира достатъчно добре). Инфекцията с вируса на хепатит делта причинява възпаление на черния дроб.

Как действа Hepcludex

HDV използва един конкретен белтък в чернодробните клетки, за да навлезе в клетките. Булевиртид, активното вещество на това лекарство, блокира белтъка и по този начин предотвратява проникването на HDV в чернодробните клетки. Това намалява разпространението на HDV в черния дроб и намалява възпалението.

2. Какво трябва да знаете, преди да прилагате Hepcludex

Не приемайте Hepcludex:

- ако сте алергични към булевиртид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да прилагате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Не спирайте лечението с Hercludex, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да направите това. Спирането на лечението може да активира инфекцията отново и да влоши Вашето заболяване.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да прилагате Hercludex:

- ако черният Ви дроб не функционира достатъчно добре – не е известно колко добре действа Hercludex при тези обстоятелства; ако черният Ви дроб не функционира добре, приемът на Hercludex не се препоръчва;
- ако сте имали бъбречно заболяване или ако изследванията са показали проблеми с бъбреците. Преди и по време на лечението Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания, за да провери колко добре функционират бъбреците Ви;
- ако имате инфекция с ХИВ или вируса на хепатит С — не е известно колко добре действа Hercludex при тези обстоятелства; Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания, за да провери състоянието на инфекцията с ХИВ или хепатит С при Вас;
- ако получите реакции като подуване, зачервяване, дразнене, синина, сърбеж, инфекция или болка на мястото на инжектиране — това лекарство се прилага като инжекция под кожата;
- ако имате повишаване на нивото на жлъчните соли в кръвта. Hercludex повишава нивото на жлъчни соли в кръвта — не е известен дългосрочният ефект от повишаването на нивото на жлъчните соли.

Деца и юноши

Деца и юноши под 18-годишна възраст не трябва да се лекуват с Hercludex.

Други лекарства и Hercludex

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Някои лекарства могат да увеличат нежеланите реакции на Hercludex и не трябва да ги приемате едновременно. Поради това трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства:

- циклоспорин, лекарство, което потиска имунната система;
- езетимиб, използван за лечение на високи нива на холестерол в кръвта;
- ирбесартан, използван за лечение на високо кръвно налягане и заболяване на сърцето;
- ритонавир, използван за лечение на ХИВ инфекция;
- сулфасалазин, използван за лечение на ревматоиден артрит, улцерозен колит и болест на Крон.

Някои лекарства могат да усилят или намалят ефектите на Hercludex, когато се приемат заедно. В някои случаи може да се наложи провеждане на определени изследвания или Вашият лекар може да промени дозата или да Ви проследява редовно:

- лечения при рак (напр. дазатиниб, доцетаксел, ибрутиниб, паклитаксел);
- антихистаминови лекарства, използвани при алергии (напр. ебастин, фексофенадин);
- лекарства, повлияващи имунната система (напр. еверолимус, сиролимус, такролимус);
- лекарства за лечение на инфекция с хепатит С и ХИВ (напр. дарунавир, глеапревир, grazопревир, индинавир, маравирок, паритапревир, саквинавир, симепревир, типранавир, воксилапревир);
- лекарства при диабет (напр. глибенкламид, натеглинид, репаглинид);
- лекарства при еректилна дисфункция (напр. аванафил, силденафил, варденафил);
- лекарства за лечение на високо кръвно налягане и заболяване на сърцето (напр. олмесартан, телмисартан, валсартан);
- статини, лекарства, използвани при високи нива на холестерол в кръвта (напр. аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин);
- тиреоидни хормони, използвани за лечение на проблеми с щитовидната жлеза;
- алфентанил, опиоидно лекарство, което се използва за лечение на силна болка;

- бозентан, използван при белодробна артериална хипертония;
- буспирон, лекарство при тревожност;
- будезонид, използван при астма и хронична обструктивна белодробна болест;
- кониваптан и толваптан, използвани за лечение на хипонатриемия (ниски нива на натрий);
- дарифенацин, използван за лечение на неволно изпускане на урина;
- дронедарон, лекарство за сърце при сърдечни аритмии;
- елетриптан, използван при мигренозни главоболия;
- еплеренон, използван при високо кръвно налягане;
- естрон 3-сулфат — хормонално лекарство при менопауза;
- фелодипин и низолдипин (лекарства за сърце);
- ломитапид — за лечение на високи нива на холестерол в кръвта;
- луразидон и кветиапин, антипсихотични лекарства при психични разстройства;
- мидазолам и триаололам, лекарства за лечение на безсъние (неспособност за пълноценен сън) и при анестезия (за да се избегне болка по време на операция);
- налоксегол, използван за лечение на зависимост към опиоидни лекарства при силна болка;
- тикагрелор, антикоагулант за предотвратяване образуването на съсиреци.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не трябва да използвате това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви е казал това изрично.

Ако сте жена в детородна възраст, не трябва да приемате това лекарство, без да използвате ефективен метод на контрацепция.

Говорете с Вашия лекар, за да решите дали трябва да кърмите в периода на прием на Hercludex. Не е известно дали Hercludex може да преминава в кърмата. Поради това трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови приложението на Hercludex.

Шофиране и работа с машини

Замаяността и умората са нежелани реакции, които могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работата с машини. Ако имате някакви опасения, консултирайте се с Вашия лекар.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Hercludex

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Дозировка

Препоръчителната доза е 2 mg веднъж дневно чрез подкожна инжекция (под кожата). Вашият лекар ще Ви каже колко време трябва да приемате лекарството.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да пригответе и да си инжектирате Hercludex. Тази листовка съдържа ръководство за инжектиране стъпка по стъпка, за да Ви помогне да инжектирате лекарството (вж. точка 7).

Ако сте приели повече от необходимата доза Hercludex

Обичайната доза е 2 mg (1 флакон) на ден. Ако смятате, че може да сте приели повече от необходимата доза, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да прилагате Hercludex

Ако са изминали по-малко от 4 часа от пропуснатата доза Hercludex, приложете пропуснатата доза възможно най-скоро и вземете следващата планирана доза в обичайното време.

Ако са изминали повече от 4 часа от пропуснатата доза Hercludex, **не** вземайте пропуснатата доза. Приложете следващата доза на следващия ден в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте пропуснали доза Hercludex.

Не трябва да спирате приема на Hercludex, без да говорите с Вашия лекар

Ако не желаете да приемате Hercludex повече, говорете с Вашия лекар, преди да спрете лечението. Спирането на лечението може да реактивира инфекцията и да влоши Вашето заболяване. Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар за всяка промяна в симптомите след спиране на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Hercludex, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се появят някакви нежелани реакции или забележите други нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Следната нежелана реакция е с честота „**много често**“ (може да засегне повече от 1 на 10 души):

- повишение на нивата на жлъчните соли в кръвта.

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- замаяност
- гадене
- умора
- сънливост
- по-учестен сърдечен ритъм от нормалния (тахикардия)
- грипоподобно заболяване
- подуване на корема
- сърбеж
- болка в ставите
- мускулни спазми
- реакции на мястото на инжектиране, които могат да включват подуване, зачервяване, дразнене, поява на синини, сърбеж, инфекция или болка
- прекомерно изпотяване
- кръв в урината
- зачервяване на кожата
- обрив.

Кръвните изследвания също може да покажат:

- повишаване на нивата на чернодробните ензими и билирубин в кръвта. Обикновено те са повишени при повечето заболявания, които причиняват увреждания на черния дроб;
- намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия);

- намаляване броя на незрелите червени кръвни клетки (ретикулоцити);
- намаляване в кръвта на броя на бели кръвни клетки (еозинофили, лимфоцити, неутрофили) или на кръвните плочици (тромбоцити);
- намаляване на нивото на хемоглобин в кръвта;
- повишаване на нивата на амилаза и липаза в кръвта (признаци на възможно увреждане на панкреаса);
- увеличение на международното нормализирано съотношение (INR), показател за съсирването на кръвта (което повишава риска от кървене и поява на синини);
- повишаване на нивото на креатинин в кръвта (признак на увреждане на бъбреците).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).^{*} Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Hercludex

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер (-20 °C). За да се предпази от светлина, съхранявайте флаконите в картонената опаковка. Да се съхранява до три месеца в хладилник (2 °C — 8 °C) и да не се замразява отново.

Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако обаче това не е възможно, той може да се съхранява до 2 часа при температура до 25 °C.

Не изхвърляйте лекарства или използвани игли в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как безопасно да изхвърляте лекарствата и използваните игли.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hercludex

Активно вещество: 2 mg булевиртид. Всеки флакон съдържа булевиртидов ацетат, еквивалентен на 2 mg булевиртид.

Други съставки: безводен натриев карбонат, натриев хидрогенкарбонат, манитол, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

Как изглежда Hercludex и какво съдържа опаковката

Булевиртид е прах за инжекционен разтвор и е бял до почти бял прах.

Всяка опаковка съдържа 30 единични дози.

Притежател на разрешението за употреба

MYR GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg
Германия

Производител
LYOCONTRACT GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ /ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

<Други източници на информация>

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu> <, и на уебсайта на {име на агенцията на държавата членка (линк)}>. <Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.>

<----->

<Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:>

7. Ръководство за инжектиране стъпка по стъпка

Преди да използвате Hercludex трябва първо да прочетете точки 1—6 от тази листовка.

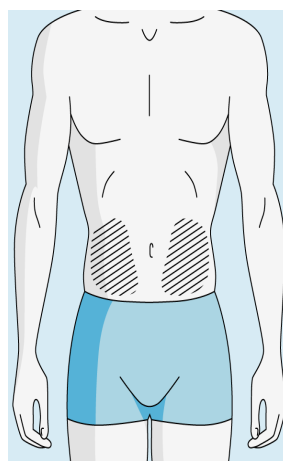
Преди да започнете лечение с това лекарство вкъщи, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да пригответе и инжектирате Hercludex. Настоящото ръководство показва как сами да инжектирате лекарството. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако не сте сигурни относно нещо или имате въпроси, или се нуждаете от повече информация или помощ. Отделете време, за да пригответе внимателно и инжектирате Hercludex.

Места на инжектиране

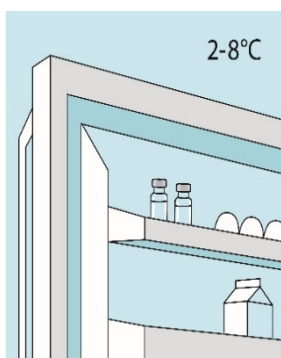
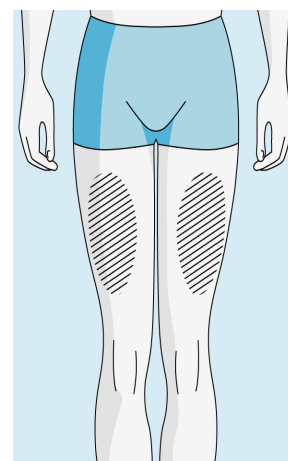
За да се намалят реакциите на мястото на инжектиране, можете да променяте мястото на инжектиране на булевиртид редовно.

Не инжектирайте булевиртид в следните области: коляно, слабини, долната или вътрешната част на седалището, директно в място над кръвоносен съд, около пъпа, ръбцова тъкан, място със синини, бенка, хирургичен белег, място с татуировка или изгаряне или където има реакция на мястото на инжектиране.

Корем

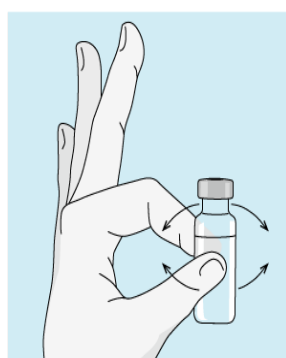


Горната част на бедрото



1А Съхранение

Флаконите с булевиртид трябва да се съхраняват в оригиналната опаковка в хладилника (2—8 °C), за да се предпази булевиртид от светлина. Флаконите могат да се съхраняват не повече от 3 месеца.



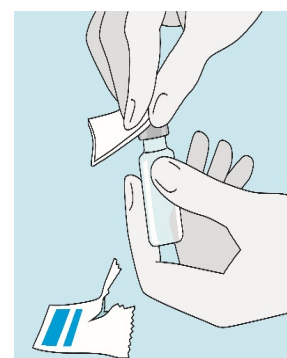
1Б Смесване на дозите

Разтвореният булевиртид трябва да се използва веднага. Следните указания са за реконституиране на единична доза.



1В Измиване на ръцете

Измивайте ръцете си добре със сапун и топла вода и ги подсушете с чиста кърпа. След като ръцете Ви са чисти, **не** докосвайте нищо друго, освен лекарството, консумативите и областта около



1Г Почистване на флакона

Избършете горната част на флакона с нов тампон, напоен със спирт и я оставете да изсъхне. Ако докоснете гумената горна част след почистване, отново почистете с нов тампон, напоен със спирт.

МЯСТОТО НА
ИНЖЕКТИРАНЕ.



2А
**Изтегляне на
стерилна вода**

Вземете спринцовката. Поставете по-дългата игла върху нея.

Важно! Уверете се, че обезопасената игла е поставена плътно, като я натискате леко, докато я завъртате по посока на часовниковата стрелка.

Издърпайте пластмасовата капачка.

Отворете водата за инжекции. Въведете иглата във флакона и внимателно обърнете флакона с вода с горната част надолу. Уверете се, че върхът на иглата е винаги под повърхността на водата, за да се предотврати попадането на въздушни мехурчета в спринцовката.

Бавно издърпайте буталото навън, за да изтеглите 1,0 cc/ml стерилна вода в спринцовката. Внимателно извадете иглата със спринцовката от флакона.

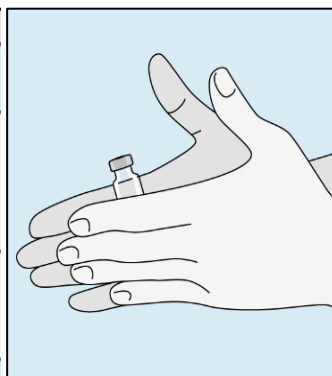


2Б
**Инжектиране на
водата в праха**

Внимателно почукайте флакона с булевиртид, за да разбийете праха.

Въведете иглата на спринцовката със стерилна вода във флакона с булевиртид под ъгъл.

Инжектирайте стерилната вода бавно, така че да се стича по стената на флакона в праха булевиртид.



2В
**Внимателно
смесване на
булевиртид**

Внимателно почукайте флакона с булевиртид с пръст в продължение на 10 секунди, за да започне реконституиране на праха. След това внимателно направете въртеливи движения с изправен флакон с булевиртид между дланите си, за да се гарантира напълно смесване. Уверете се, че няма прах булевиртид, залепнал по стената на флакона.

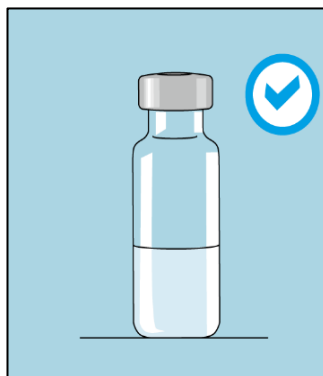
Важно! Не разклащайте флакона булевиртид. Разклащането ще доведе до образуване на пяна и ще отнеме повече време за реконституиране на лекарството.



2Г Проверка на булевиртид

След като прахът започне да се разтваря, го оставете настрана и той ще се разтвори напълно.

След момента на почукване, реконституирането може да отнеме до 3 минути.



2Д Булевиртид е готов за инжектиране

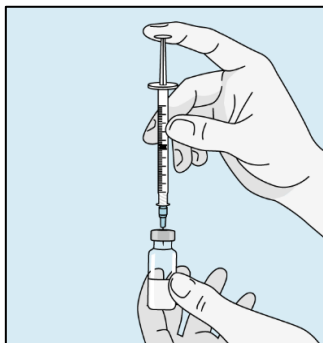
Когато е смесен напълно, разтворът булевиртид трябва да бъде бистър.

Важно! Напълно разтвореният булевиртид трябва да бъде бистър и без пяна.

Ако разтворът булевиртид изглежда разпенен или жълтеникав, оставете го повече време, за да се разтвори.

Ако виждате мехурчета, внимателно почуквайте флакона, докато изчезнат.

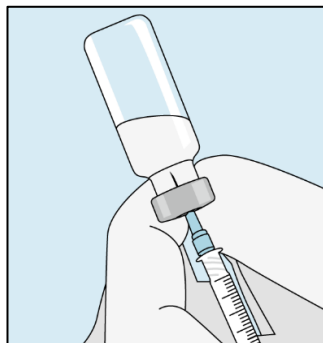
Ако виждате частички в развора булевиртид, след като бъде (напълно) разтворен, не използвайте този флакон. Свържете се с Вашия лекар или фармацевта, който Ви го е отпуснал.



3А Въведете иглата във флакона

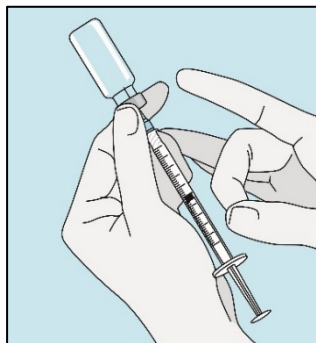
Вземете спринцовката.

Въведете иглата във флакона с разтворения булевиртид.



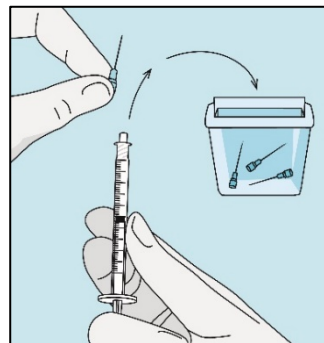
3Б Изтеглете булевиртид

Внимателно обърнете флакона с горната част надолу. Уверете се, че върхът на иглата винаги е под повърхността на развора булевиртид, за да се предотврати навлизането на въздушни мехурчета



3В Завършване на подготовката

Внимателно почуквайте или потупайте спринцовката и натиснете/издърпайте буталото, за да отстраните допълнителния въздух и мехурчетата. За да сте сигурни, че ще имате краен обем



3Г Смяна и изхвърляне на иглата

Отстранете поддългата игла от спринцовката и я изхвърлете по подходящ начин, така че никой да не може да бъде наранен.

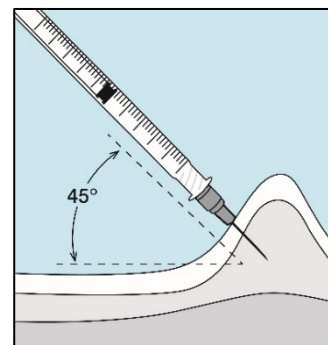
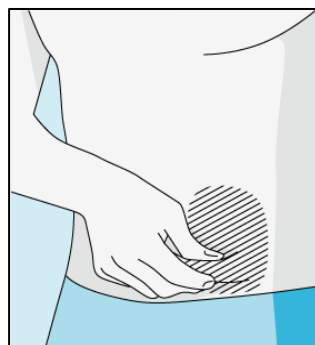
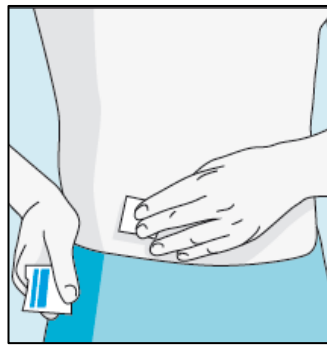
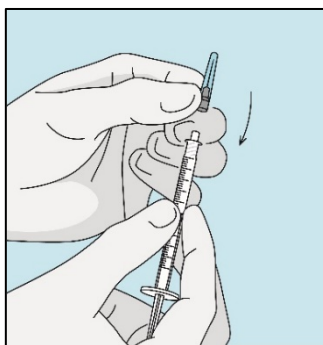
Важно! Не поставяйте

в спринцовката. Бавно издърпайте буталото, за да изтеглите 1,0 cc/ml булевиртид разтвор.

1,0 cc/ml булевиртид в спринцовката, може да се наложи да издърпате буталото след маркировката 1,0 cc/ml.

пластмасовата капачка на иглата.

Внимателно извадете иглата със спринцовката от флакона.



ЗД Прикрепване на иглата за инжектиране

Поставете по-късата игла на спринцовката.

Важно! Уверете се, че обезопасената игла е поставена плътно, като я натискате леко, докато я завъртате по посока на часовниковата стрелка.

Издърпайте пластмасовата капачка.

ЗЕ Избор на място на инжектиране

Изберете място, различно от това, на което сте поставили последната си инжекция. Почистете мястото на инжектиране с нов тампон, напоен със спирт. Започнете от центъра и като прилагате натиск почистете с кръгово движение в посока навън.

Важно! Оставете мястото да изсъхне.

Подгответе флакона булевиртид. Почистете горната част на флакона булевиртид отново, като използвате нов тампон, напоен със спирт.

Оставете мястото да изсъхне.

ЗЖ Подготовка на мястото на инжектиране

Захванете и задръжте гънка от кожата около мястото на инжектиране.

ЗЗ Инжектиране на булевиртид

Въведете иглата в кожата под ъгъл от 45 градуса. По-голямата част от иглата трябва да бъде въведена в кожата.

Бавно натиснете буталото докрай, за да инжектирате булевиртид.

Извадете иглата от кожата.

Отстранете иглата от спринцовката и изхвърлете и двете по подходящ начин, така че никой да не може да бъде наранен (вижте ЗГ).

Приложение IV

**Заклучения относно издаване на разрешение за употреба под условие, представено от
Европейската агенция по лекарствата**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.