

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

HEPCLUDEX 2 mg prašak za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži bulevirtidacetat ekvivalentan 2 mg bulevirtida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak je bijel do gotovo bijel.

Nakon rekonstitucije, otopina s pH vrijednosti od oko 9,0 i osmolalnošću od oko 300 mOsm/kg.

## 4. KLINIČKI PODATCI

### 4.1 Terapijske indikacije

Hepcludex je indiciran za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa D (HDV) u odraslih bolesnika pozitivnih na HDV-RNK u plazmi (ili serumu) s kompenziranom bolešću jetre.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smije započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s infekcijom HDV-om.

#### Doziranje

Bulevirtid treba primjenjivati u dozi od 2 mg jednom dnevno (svakih 24 h  $\pm$  4 h) supkutanom injekcijom kao monoterapiju ili u istodobnoj primjeni s analogom nukleozida/nukleotida za liječenje osnovne infekcije HBV-om.

Što se tiče istodobne primjene s analogima nukleozida/nukleotida za liječenje infekcije HBV-om, vidjeti dio 4.4.

#### *Trajanje liječenja*

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. Liječenje treba nastaviti sve dok je povezano s kliničkom koristi.

Treba razmotriti prekid liječenja u slučaju produljene (6 mjeseci) serokonverzije HBsAg ili gubitka virološkog i biokemijskog odgovora.

#### *Propuštena doza*

Ako injekcija nije primijenjena i proteklo je manje od 4 sata od predviđenog vremena, injekciju je potrebno dati što je prije moguće. Vrijeme primjene sljedeće injekcije neće se računati od vremena injekcije „spašavanja”, već prema prethodno utvrđenom rasporedu ubrizgavanja. Stoga je potrebno sljedeći dan se vratiti na uobičajeni obrazac primjene, u dogovoreno vrijeme.

Ako injekcija nije primijenjena i proteklo je više od 4 sata od predviđenog vremena, propuštena doza se ne smije davati.

Sljedeća će se injekcija dati prema uobičajenom rasporedu (ubrizgavanje propisane doze bez udvostručavanja), u određeno vrijeme sljedeći dan.

Ako je injekcija ubrizgana pogreškom više od 4 sata nakon predviđenog vremena, sljedeća primjena mora se odvijati na uobičajeni način (tj. u skladu s izvornim rasporedom).

### Posebne populacije

#### *Starija populacija*

Nema dostupnih podataka za bolesnike starije od 65 godina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena ispitivanja s bulevirtidom kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Bubrežnu funkciju treba pažljivo nadzirati. Tijekom liječenja može doći do povišenja razine žučnih soli. Zbog bubrežne ekskrecije žučnih soli, povišenje razine žučnih soli može biti veće kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (klasifikacija ciroze jetre prema ljestvici Child-Pugh-Turcotte, stadij A). Sigurnost i djelotvornost bulevirtida u bolesnika s dekompenziranom cirozom nisu utvrđene (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost bulevirtida u bolesnika mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Samo za supkutanu primjenu. Bulevirtid se može ubrizgati na mjesta poput gornjeg dijela bedara ili abdomena.

Potrebno je pružiti odgovarajuću obuku bolesnicima koji sami primjenjuju lijek kako bi se smanjio rizik od reakcija na mjestu primjene injekcije.

Bolesnik mora pažljivo slijediti „Upute za korisnika” koje se nalaze u kutiji.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### HDV i HBV genotip

HDV genotip 1 bio je dominantan u populaciji kliničkih ispitivanja. Nije poznato utječe li genotip HDV ili HBV na kliničku djelotvornost bulevirtida.

#### Dekompenzirana bolest jetre

Farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost bulevirtida kod bolesnika s dekompenziranom cirozom nisu utvrđene. Ne preporučuje se primjena kod bolesnika s dekompenziranom bolesti jetre.

#### Koinfekcija virusom hepatitisa B (HBV)

Temeljnu infekciju HBV-om treba istodobno liječiti prema trenutačnim smjernicama o liječenju. U kliničko ispitivanje bulevirtida MYR202 uključeni su samo bolesnici sa simptomima aktivnog hepatitisa unatoč liječenju

analogima nukleozida/nukleotida; uz bulevirtid je istodobno primijenjen tenofoviridizoproksilfumarat. Preporučuje se pažljivo praćenje razine HBV-DNK.

#### Pogoršanja hepatitisa nakon prestanka liječenja

Prekid liječenja bulevirtidom može dovesti do reaktivacije infekcije HDV-om i HBV-om i do pogoršanja hepatitisa. U slučaju prekida liječenja, potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre, uključujući razine transaminaza, kao i HBV DNK i HDV RNK virusno opterećenje.

#### Porast razine žučnih soli

Uz primjenu bulevirtida se često opaža asimptomatsko povišenje serumskih žučnih soli ovisno o dozi. Ovaj je porast reverzibilan nakon prekida liječenja. Kod većine bolesnika to se može očekivati uzimajući u obzir mehanizam djelovanja bulevirtida koji inaktiviranjem receptora NTCP (kotransportirajući polipeptid za natrijev taurokolat) blokira transport žučnih kiselina iz portalne krvi u hepatocite. Kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom povećanje razine žučnih soli može biti izraženije.

Nema podataka o dugoročnom utjecaju ovog porasta razine žučnih soli (> 48 tjedana) izazvanog bulevirtidom (vidjeti dio 4.8).

#### **Reakcije na mjestu primjene**

Bulevirtid je namijenjen za primjenu supkutanom injekcijom, što je povezano s rizikom od reakcija na mjestu primjene injekcije, kao što su otekline, crvenilo, nadraženost, svrbež, infekcija, hematoma i lokalizirana bol. Te će se lokalne reakcije vjerojatnije pojaviti ako je injekcija slučajno primijenjena na krivo mjesto ili je otopina slučajno usmjerena u meko tkivo.

#### Koinfekcija virusom humane imunodeficijencije i virusom hepatitisa C:

Nema dostupnih podataka o bolesnicima koji su istodobno zaraženi HIV-om ili HCV-om.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*In vitro* ispitivanja pokazala su da određeni lijekovi mogu inhibirati kotransportirajući polipeptid za natrijev taurokolat (NTCP), na kojeg djeluje bulevirtid. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova (npr. sulfasalazina, irbesartana, ezetimiba, ritonavira i ciklosporina A).

Kao mjera predostrožnosti, potrebno je strogo kliničko praćenje kada se istodobno s bulevirtidom primjenjuju supstrati NTCP-a (npr. estron-3-sulfat, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin i hormoni štitnjače). Kada je moguće, treba izbjegavati istodobnu primjenu ovih supstrata.

*In vitro* je opažena inhibicija transportera OATP1B1/3 bulevirtidom, iako samo u koncentraciji  $\geq 0,5 \mu\text{M}$ , koja je postignuta *in vivo* samo nakon primjene visokih doza bulevirtida (10 mg supkutano). Nije poznat klinički značaj tih nalaza. Kao mjera predostrožnosti potrebno je strogo kliničko praćenje kada se supstrati OATP1B1/3 (npr. atorvastatin, bosentan, docetaksel, feksofenadin, glekaprevir, gliburid (glibenklamid), grazoprevir, nateglinid, paklitaksel, paritaprevir, pitavastatin, pravastatin, repaglinid, rosuvastatin, simeprevir, simvastatin, olmesartan, telmisartan, valsartan, voksilaprevir) primjenjuju istodobno. Kada je moguće, treba izbjegavati istodobnu primjenu ovih supstrata.

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima istodobna primjena tenofovira i bulevirtida nije pokazala utjecaj na farmakokinetiku tenofovira.

Nije primijećena inhibicija CYP-a bulevirtidom *in vitro* u klinički relevantnim koncentracijama. Ipak, u kliničkom ispitivanju primijećen je porast od približno 40 % geometrijske srednje vrijednosti parcijalnog  $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$  istodobno

primijenjenog midazolama (supstrat CYP3A4) u kombinaciji s visokom dozom bulevirtida (10 mg) i tenofovira (245 mg), dok nije ustanovljen značajan utjecaj na  $AUC_{2-4h}$  midazolama za sami tenofovir. Kao mjera opreza, za istodobne terapije lijekovima s uskim terapijskim indeksom, koji su osjetljivi supstrati CYP3A4 (npr. ciklosporin, karbamazepin, simvastatin, sirolimus i takrolimus) potrebno je strogo kliničko praćenje.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ne postoje podatci o primjeni bulevirtida u trudnica ili su podatci ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti.

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu bulevirtida tijekom trudnoće i kod žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bulevirtid u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja bulevirtidom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Nisu dostupni podatci o učincima bulevirtida na plodnost kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni učinci bulevirtida na parenje i plodnost mužjaka i ženki.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lijek malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja bulevirtidom (vidjeti dio 4.8).

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su asimptomatsko, ovisno o dozi i reverzibilno (nakon prekida liječenja) povećanje razine žučnih soli (vrlo često) i reakcije na mjestu primjene injekcije (često) (vidjeti dio 4.4).

Najčešće prijavljena ozbiljna nuspojava bila je pogoršanje hepatitisa nakon prekida davanja bulevirtida, što je vjerojatno povezano s virološkim povratkom nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični popis nuspojava

Česte i vrlo česte nuspojave navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	
	vrlo često ( $\geq 1/10$ )	često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija eozinofilija leukopenija limfopenija neutropenija retikulocitopenija trombocitopenija
Poremećaji živčanog sustava		omaglica glavobolja somniačija
Srčani poremećaji		tahikardija
Poremećaji probavnog sustava		distenzija abdomena mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		crvenilo hiperhidroza pruritus osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija mišićni grčevi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor bolest nalik gripi eritem na mjestu primjene injekcije hematom na mjestu primjene injekcije pruritus na mjestu primjene injekcije dermatitis na mjestu primjene injekcije lokalna reakcija
Pretrage	ukupno povećanje razine žučnih soli	povišen ALT povišena amilaza povišen AST povišena razina bilirubina u krvi povišena razina kreatinina u krvi povišen GGT snižen hemoglobin povišen INR povišena lipaza snižen broj neutrofila

Opis odabranih nuspojava:

Povišenje ALT-a

Većina povišenja ALT-a zabilježena je nakon prestanka liječenja i može biti povezana s pogoršanjem hepatitisa nakon prekida antivirusnog liječenja.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

### 4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju bulevirtidom u ljudi. Ako dođe do predoziranja, bolesnika se mora nadzirati radi utvrđivanja toksičnosti i po potrebi mu pružiti standardno potporno liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku uporabu, ostali antivirusni lijekovi. ATK oznaka: J05AX28

#### Mehanizam djelovanja

Bulevirtid blokira ulazak HBV-a i HDV-a u hepatocite vezanjem i inaktiviranjem NTCP-a, transportera žučnih soli u jetri koji služi kao esencijalni receptor za unos HBV-a/HDV-a.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost bulevirtida ispitivane su u dva ispitivanja faze 2. Uključeni su bolesnici s kroničnom infekcijom HDV-om i aktivnim hepatitisom. Populacija obaju ispitivanja bila je uglavnom bijele rase, prevladavao je HDV genotip 1.

#### *Ispitivanje MYR 202*

Multicentrično, otvoreno, randomizirano kliničko ispitivanje faze 2 procijenilo je djelotvornost i sigurnost triju doza bulevirtida (2 mg dnevno, 5 mg dnevno i 10 mg dnevno) tijekom 24 tjedna kod bolesnika s kroničnim hepatitisom D s cirozom jetre ili kod kojih nije djelovalo prethodno liječenje interferonom ili kojima je takvo liječenje bilo kontraindicirano (uključujući anamnezu netolerancije na interferon). Sudionici ispitivanja svakodnevno su primali supkutane injekcije bulevirtida od 2 mg dnevno, 5 mg dnevno i 10 mg dnevno uz dodatak tenofovira (tablete) ili samo tenofovir tijekom 24 tjedna. 50 % sudionika ispitivanja imalo je cirozu jetre na početku. Sudionici su imali kompenziranu bolest jetre, srednja vrijednost dobi bila je 40,2 godine (9,5), 66,9 % bili su muškarci, 85,6 % bili su bijelci, 13,6 % bili su Azijci i 0,8 % crnci. Bolesnici su imali aktivni hepatitis sa srednjom vrijednosti razine ALT-a od 115 (79,5) U/L. Bolesnici s HIV-om i aktivnom infekcijom HCV-om bili su isključeni. Osnovne karakteristike bile su usporedive između skupina za liječenje. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je nemjerljivi HDV RNK ili smanjenje od  $\geq 2 \log_{10}$  od početne vrijednosti do 24. tjedna.

Tablica u nastavku sažima rezultate djelotvornosti u modificiranoj populaciji namijenjenoj za liječenje u 24. tjednu:

<b>Odgovor HDV RNK</b>	<b>Skupina A: (n = 28) 2 mg bulevirtida + TDF</b>	<b>Skupina B: (n = 32) 5 mg bulevirtida + TDF</b>	<b>Skupina C: (n = 30) 10 mg bulevirtida + TDF</b>	<b>Skupina D: (n = 28) TDF</b>
<b>Bolesnici s nemjerljivim HDV RNK ili smanjenjem od <math>\geq 2 \log</math> 10 od početne vrijednosti do 24. tjedna</b>	53,6 %*	50,0 %*	76,7 %*	3,6 %

<b>Bolesnici s nemjerljivim HDV RNK ili smanjenjem za &gt; 2 log<sub>10</sub> i normalnim ALT-om u 24. tjednu</b>	21,4 %*	28,1 %*	36,7 %*	0,0 %
<b>Bolesnici s normalizacijom ALT-a</b>	42,9 %*	50,0 %*	40,0 %*	7,1 %

\*p-vrijednost ≤ 0,05

TDF=tenofoviridizoproksilfumarat

Vrijednosti ALT-a ≤ 31 U/L za žene i ≤ 41 U/L za muškarce smatrane su normalnima

U ovom ispitivanju 25 sudionika razvilo je antitijela protiv lijeka. Nisu primijećeni dokazi da ta antitijela utječu na farmakokinetiku ili djelotvornost lijeka Hepcludex.

#### Ispitivanje MYR 203

U ispitivanju 203, ukupno 15 bolesnika liječeno je bulevirtidom u dozi od 2 mg dnevno tijekom 48 tjedana. U ovom ograničenom skupu podataka profili djelotvornosti i sigurnosti nisu se bitno razlikovali od onih kod bolesnika liječenih tijekom 24 tjedna. Kod dva je ispitanika nastupio virološki proboj, koji je možda povezan s nepridržavanjem primjene lijekova.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Hepcludex u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kronične infekcije hepatitisom D (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podatci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva bulevirtida opisana su nakon intravenske i supkutane primjene. Izloženost bulevirtidu povećala se neproporcionalno, dok su se klirens i volumen distribucije smanjili s većim dozama.

#### Distribucija

Procijenjeni volumen distribucije manji je od ukupnog volumena tjelesne vode. *In vitro* vezanje proteina plazme je visoko,  $s > 99\%$  bulevirtida vezanog na proteine plazme.

#### Biotransformacija

Nije provedeno ispitivanje biotransformacije za bulevirtid. Bulevirtid je linearni peptid koji se sastoji od L-aminokiselina i očekuje se da se razgradi na manje peptide i pojedinačne aminokiseline. Ne očekuju se aktivni metaboliti.

Na temelju rezultata *in vitro* ispitivanja interakcija, bulevirtid nije inhibirao CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4.

Nije uočena *in vitro* indukcija CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4 bulevirtidom.

Na temelju ispitivanja *in vitro*, ne očekuje se klinički važna interakcija za najčešće efluksne transportere (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 i MATE2K) i transportere preuzimanja (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 i OCT2). Prepoznata je specifična *in vitro* interakcija s polipeptidima koji prenose organske anione, OATP1B1 i OATP1B3 s vrijednostima IC<sub>50</sub> od 0,5 odnosno 8,7 μM.



### Eliminacija

Nije otkriveno izlučivanje bulevirtida u urin kod zdravih dobrovoljaca. Pretpostavlja se da je eliminacija putem ciljnog (NTCP) vezivanja glavna ruta. I distribucija i eliminacija nakon višestrukog doziranja smanjeni su u odnosu na vrijednosti procijenjene nakon prve doze. Omjeri akumulacije za dozu od 2 mg za  $C_{max}$  i AUC bili su približno dvostruki. Pretpostavlja se da će se stanje dinamičke ravnoteže postići u prvim tjednima primjene. Nakon postizanja vršnih koncentracija, razine u plazmi padale su uz  $t_{1/2}$  od 4-7 sati.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja s bulevirtidom kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

### Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja s bulevirtidom kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre.

### Starije osobe

Nema dostupnih podataka za bolesnike starije od 65 godina.

### Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka za bolesnike mlađe od 18 godina.

## **5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene**

Neklinički podatci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jedne i ponovljenih doza i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti zbog prirode i mehanizma djelovanja lijeka.

Završeno je prenatalno i postnatalno razvojno istraživanje (PPND) na štakorima i nije pokazalo toksičnost vezanu za bulevirtid.

## **6. FARMACEUTSKI PODATCI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

bezvodni natrijev karbonat  
natrijev hidrogenkarbonat  
manitol  
klorovodična kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)  
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

1 godina.

Prije rekonstitucije, lijek se može čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do tri mjeseca.

Nakon rekonstitucije, kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni utvrđena je za razdoblje od 2 sata pri sobnoj temperaturi (do 25 °C). S mikrobiološkog stajališta lijek je potrebno upotrijebiti odmah.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u zamrzivaču (-20 °C). Radi zaštite od svjetlosti, bočice čuvati u kutiji. Čuvati do tri mjeseca u hladnjaku (2 °C – 8 °C) (vidjeti dio 6.3) i ne zamrzavati ponovno.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bezbojna staklena bočica s čepom od bromobutilne gume, zatvorena *flip-off* poklopcem (alumijski prsten s plastičnim diskom).

Veličina pakiranja od 30 bočica.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Svaka bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu i višak neiskorištenog lijeka mora se pravilno zbrinuti. Bolesniku treba osigurati vodu za injekcije, štrcaljke, igle i alkoholne maramice.

##### Upute za uporabu

Bočicu bulevirtida treba izvaditi iz hladnjaka neposredno prije primjene, a plavi poklopac treba ukloniti. Treba uzeti štrcaljku za jednokratnu uporabu i iglu (25 mm, 25 G) staviti na štrcaljku kako biste izvadili 1 ml vode za injekcije u štrcaljku. Igla štrcaljke sa štrcaljkom koja sadrži vodu za injekcije treba se zatim umetnuti u bočicu bulevirtida kroz gumeni čep. Voda za injekcije unutar štrcaljke ubrizgat će se u bočicu bulevirtida i bočicu treba pažljivo vrtiti dok se ne dobije bistra otopina. Kompletan sadržaj bočice bulevirtida treba izvući natrag u istu štrcaljku s iglom od 25 mm, 25 G.

Igla se zatim mora odvojiti od štrcaljke. Na ovu štrcaljku treba pričvrstiti posebnu injekcijsku iglu (13 mm, 26 ili 27 G), a preostali mjehurići zraka moraju se ukloniti iz štrcaljke prije ubrizgavanja. Sadržaj bočice će se tada primijeniti supkutano.

##### Odlaganje lijeka i pomoćnih predmeta

Svi upotrijebljeni predmeti/otpad trebaju se zbrinuti u skladu s važećim uredbama.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Myr GmbH  
Hessenring 89  
61348 Bad Homburg/Njemačka

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1446/001

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu> kao i na internetskoj stranici MYR GmbH (<http://myr-pharma.com/>).

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Lyocontract GmbH  
Pulverwiese 1  
38871 Ilsenburg  
Njemačka

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

### • Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

### • Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

## E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Prikupljanje podataka iz sudjelovanja u registru MYR-HDV	-
MYR204 - Multicentrično, otvoreno, randomizirano kliničko ispitivanje faze 2b za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti bulevirtida u kombinaciji s pegiliranim interferonom alfa-2a kod bolesnika s kroničnom infekcijom HDV-om	28. veljače 2023.
MYR301 - Multicentrično, otvoreno, randomizirano kliničko ispitivanje faze 3 za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti bulevirtida kod bolesnika s kroničnom infekcijom HDV-om	28. veljače 2025.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

HEPCLUDEX 2 mg prašak za otopinu za injekciju  
bulevirtid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 2 mg bulevirtida (u obliku acetata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: bezvodni natrijev karbonat, natrijev hidrogenkarbonat, manitol, klorovodična kiselina i natrijev hidroksid.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za injekciju  
30 bočica za jednokratnu uporabu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Supkutana primjena nakon rekonstitucije.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u zamrzivaču. Radi zaštite od svjetlosti, bočice čuvati u kutiji. Čuvati do tri mjeseca u hladnjaku i ne zamrzavati ponovno.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1446/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

HEPCLUDEX

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

HEPCLUDEX 2 mg prašak za injekciju  
bulevirtid  
Supkutana primjena nakon rekonstitucije

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2 mg

**6. DRUGO**

Čuvati u hladnjaku do tri mjeseca

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Hepcludex 2 mg prašak za otopinu za injekciju bulevirtid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Hepcludex i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hepcludex
3. Kako primjenjivati Hepcludex
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Hepcludex
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Detaljan vodič za ubrizgavanje

#### 1. Što je Hepcludex i za što se koristi

##### Što je Hepcludex

Hepcludex sadrži djelatnu tvar bulevirtid, koji je antivirusni lijek.

##### Za što se Hepcludex koristi

Hepcludex se koristi za liječenje dugotrajne (kronične) infekcije virusom hepatitisa D (HDV) kod odraslih s kompenziranom bolešću jetre (kada jetra još uvijek djeluje dovoljno dobro). Infekcija virusom hepatitisa D uzrokuje upalu jetre.

##### Kako Hepcludex djeluje

HDV koristi određeni protein u stanicama jetre da bi ušao u stanice. Bulevirtid, djelatna tvar u ovom lijeku, blokira protein i tako sprječava HDV da uđe u stanice jetre. To smanjuje širenje HDV-a u jetri i smanjuje upalu.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hepcludex

##### Nemojte primjenjivati Hepcludex:

- ako ste alergični na bulevirtid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

##### Upozorenja i mjere opreza

Ne prekidajte liječenje lijekom Hepcludex, osim ako vam liječnik savjetuje da to učinite. Prestanak liječenja može ponovno aktivirati infekciju i pogoršati vašu bolest.

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Hepcludex:

- ako vaša jetra ne radi dovoljno dobro - nije poznato koliko dobro Hepcludex djeluje u tim okolnostima;

ako vaša jetra ne funkcionira dobro, ne preporučuje se uzimanje lijeka Hepcludex;

- ako ste imali bolest bubrega ili ako su testovi pokazali probleme s bubrezima. Prije i za vrijeme liječenja, vaš liječnik može odrediti krvne pretrage kako bi provjerio funkcioniraju li Vaši bubrezi;
- ako imate infekciju HIV-om ili virusom hepatitisa C – nije poznato koliko dobro Hepcludex djeluje u tim okolnostima; vaš liječnik može odrediti krvne pretrage kako bi provjerio status infekcije HIV-om ili virusom hepatitisa C;
- ako se na mjestu primjene injekcije pojave reakcije poput oteklina, crvenila, nadraženosti, masnica, svrbeža, infekcije ili boli – ovaj se lijek daje injekcijom pod kožu;
- ako imate povišene razine žučnih kiselina u krvi. Hepcludex povećava razinu žučnih kiselina u krvi – dugoročni učinak povećanja razine žučnih kiselina nije poznat.

### **Djeca i adolescenti**

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju se liječiti lijekom Hepcludex.

### **Drugi lijekovi i Hepcludex**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu pojačati nuspojave lijeka Hepcludex i ne smijete ih uzimati istodobno. Zbog toga trebete obavijestiti svog liječnika ako uzimate bilo koji od ovih lijekova:

- ciklosporin, lijek koji smanjuje djelovanje imunološkog sustava;
- ezetimib, koristi se za liječenje visokog kolesterola u krvi;
- irbesartan, koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka i srčanih bolesti;
- ritonavir, koristi se za liječenje infekcije HIV-om;
- sulfasalazin, koristi se za liječenje reumatoidnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti.

Neki lijekovi mogu povećati ili umanjiti učinak lijeka Hepcludex kada se uzimaju zajedno. U nekim slučajevima možda će vam trebati određene pretrage ili vaš liječnik može promijeniti dozu ili vas redovito nadzirati:

- liječenje raka (npr. dasatinib, docetaksel, ibrutinib, paklitaksel);
- antihistaminski lijekovi koji se koriste kod alergija (npr. ebastin, feksofenadin);
- lijekovi imunološkog sustava (npr. everolimus, sirolimus, takrolimus);
- lijekovi za liječenje hepatitisa C i HIV-a (npr. darunavir, glekaprevir, grazoprevir, indinavir, maravirok, paritaprevir, sakvinavir, simeprevir, tipranavir, voksilaprevir);
- lijekovi za dijabetes (npr. glibenklamid, nateglinid, repaglinid);
- lijekovi za erektilnu disfunkciju (npr. avanafil, sildenafil, vardenafil);
- lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka i srčanih bolesti (npr. olmesartan, telmisartan, valsartan);
- statini, lijekovi koji se koriste za povišen kolesterol u krvi (npr. atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin);
- hormoni štitnjače koji se koriste za liječenje problema sa štitnjačom;
- alfentanil, opioidni lijek koji se koristi za liječenje jake boli;
- bosentan, koristi se za plućnu arterijsku hipertenziju;
- buspiron, lijek protiv tjeskobe;
- budezonid, koristi se za astmu i kroničnu opstruktivnu bolest pluća;
- konivaptan i tolvaptan, koji se koriste za liječenje hiponatrijemije (niska razina natrija);
- darifenacin, koristi se za liječenje urinarne inkontinencije;
- dronedaron, lijek za srčane aritmije;
- eletriptan, koristi se kod migrene;
- eplerenon, koristi se kod visokog krvnog tlaka;
- estron-3-sulfat, hormonski lijek za ublažavanje simptoma menopauze;
- felodipin i nisoldipin (lijekovi za srce);
- lomitapid, koristi se za liječenje visokog kolesterola u krvi;

- lurasidon i kvetiapin, antipsihotici za psihijatrijske poremećaje;
- midazolam i triazolam, lijekovi za liječenje nesаницe (nemogućnost spavanja) i za anesteziju (kako bi se izbjegla bol tijekom operacije);
- naloksehol, koji se koristi za liječenje ovisnosti o opioidnim lijekovima za jaku bol;
- tikagrelor, antikoagulans za sprječavanje zgrušavanja krvi.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka. Ne smijete koristiti ovaj lijek ako ga posebno nije propisao vaš liječnik.

Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, ne smijete uzimati ovaj lijek bez korištenja učinkovite metode kontracepcije.

Razgovarajte sa svojim liječnikom kako biste utvrdili trebate li dobiti dok uzimate Hepcludex.

Nije poznato izlučuje li se Hepcludex u majčino mlijeko. Stoga se mora donijeti odluka o tome treba li prekinuti dojenje ili uzimanje lijeka Hepcludex.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Omaglica i umor nuspojave su koje mogu oslabiti vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako imate pitanja, savjetujte se s liječnikom.

### **Sadržaj natrija**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Hepcludex**

Ovaj lijek uvijek uzimajte točno onako kako vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

### **Doziranje**

Preporučena doza je 2 mg jedanput dnevno, a daje se injekcijom pod kožu. Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate uzimati lijek.

Vaš liječnik i medicinska sestra pokazat će vam kako pripremiti i ubrizgati Hepcludex. Ova uputa o lijeku sadrži detaljni vodič za ubrizgavanje koji će vam pomoći u ubrizgavanju lijeka (vidjeti dio 7).

### **Ako uzmete više lijeka Hepcludex nego što ste trebali**

Uobičajena doza je 2 mg (1 bočica) dnevno. Ako mislite da ste uzeli više nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.

### **Ako ste zaboravili uzeti Hepcludex**

Ako je prošlo manje od 4 sata od zaboravljene doze lijeka Hepcludex, uzmite zaboravljenu dozu što je prije moguće i sljedeću planiranu dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.

Ako je prošlo više od 4 sata od zaboravljene doze lijeka Hepcludex, **ne uzimajte** propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu idućeg dana u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obavijestite liječnika ako ste zaboravili dozu lijeka Hepcludex.

### **Nemojte prestati uzimati Hepcludex bez savjetovanja s liječnikom**

Ako ne želite više uzimati Hepcludex, razgovarajte s liječnikom prije prestanka liječenja. Prestanak liječenja može ponovno aktivirati infekciju i pogoršati vašu bolest. Nakon prestanka liječenja javite smjesta liječniku bilo kakve promjene u simptomima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite svog liječnika ako se pojave neke od nuspojava ili ako primijetite bilo koje nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi.

Sljedeća nuspojava je **vrlo česta** (može se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- rast razine žučnih kiselina u krvi.

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se pojaviti u manje od 1 od 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- mučnina
- umor
- pospanost
- brzi otkucaji srca (tahikardija)
- bolesti nalik gripi
- natečen abdomen (trbuh)
- svrbež
- bol u zglobovima
- mišićni grčevi
- reakcije na mjestu primjene injekcije koje mogu uključivati oticanje, crvenilo, iritaciju, masnice, svrbež, infekciju ili bol
- pretjerano ili nekontrolirano znojenje
- krv u urinu
- crvenilo kože
- osip.

*Krvne pretrage mogu također pokazati:*

- porast razine jetrenih enzima i bilirubina u krvi. Oni su obično povišeni kod većine bolesti koje uzrokuju oštećenje jetre;
- smanjenje crvenih krvnih zrnaca (anemija);
- smanjenje nezrelih crvenih krvnih stanica (retikulociti);
- smanjenje bijelih krvnih zrnaca (eozinofila, limfocita, neutrofila) ili krvnih pločica (trombocita) u krvi;
- pad razine hemoglobina u krvi;
- porast razine amilaze i lipaze u krvi (znakovi mogućeg oštećenja gušterače);
- povećanje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) za zgrušavanje krvi (što povećava rizik od krvarenja i masnica);
- porast razine kreatinina u krvi (znakovi oštećenja bubrega).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Hepcludex**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP” (rok valjanosti). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču (-20 °C). Radi zaštite od svjetlosti, bočice čuvati u kutiji. Čuvati do tri mjeseca u hladnjaku (2 °C – 8 °C) i ne zamrzavati ponovno.

Rekonstituirana otopina mora se upotrijebiti odmah. Ipak, ako to nije moguće, može se čuvati do 2 sata na temperaturi do 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove ili iskorištene igle bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite i iskorištene igle.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Hepcludex sadrži

Djelatna tvar je bulevirtid u dozi od 2 mg. Jedna bočica sadrži bulevirtidacetat ekvivalentan 2 mg bulevirtida.

Drugi sastojci su: bezvodni natrijev karbonat, natrijev hidrogenkarbonat, manitol, klorovodična kiselina i natrijev hidroksid.

### Kako Hepcludex izgleda i sadržaj pakiranja

Bulevirtid je prašak za otopinu za injekciju i dolazi kao bijeli do gotovo bijeli prašak.

Svaka kutija sadrži 30 pojedinačnih doza.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

MYR GmbH  
Hessenring 89  
61348 Bad Homburg  
Njemačka

### Proizvođač

LYOCONTRACT GmbH  
Pulverwiese 1  
38871 Ilsenburg  
Njemačka

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}><{mjesec GGGG}>.**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

### <Ostali izvori informacija>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

## 7. Detaljan vodič za ubrizgavanje

Prije uzimanja lijeka Hepcludex, prvo morate pročitati dijelove 1. - 6. ove upute o lijeku.

Prije nego što započnete liječenje ovim lijekom kod kuće, liječnik ili medicinska sestra pokazat će vam kako pripremiti i ubrizgati Hepcludex. Ovaj vodič pokazuje kako da sami ubrizgate lijek. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom u slučaju nejasnoća, ako imate pitanja ili su vam potrebne dodatne informacije ili pomoć. Uzmite si vremena da pažljivo pripremite i ubrizgate Hepcludex.

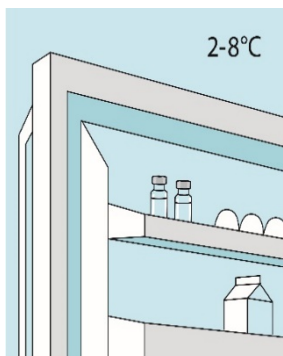
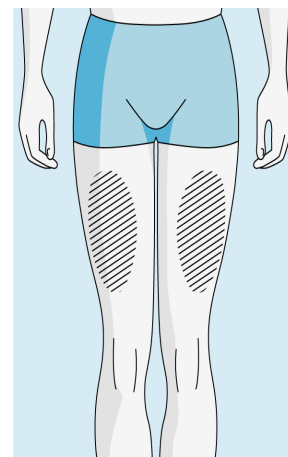
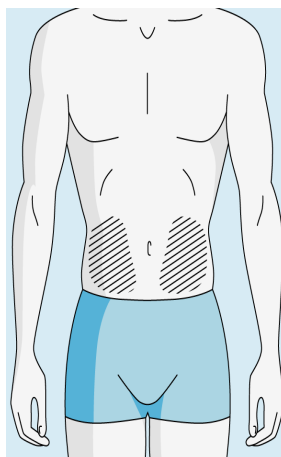
### Mjesta primjene injekcije

### Trbuh

### Gornji dio bedara

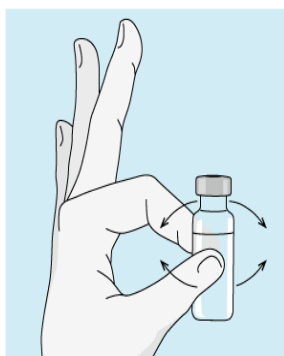
Kako biste smanjili reakcije na mjestu primjene injekcije, možete redovito mijenjati mjesto ubrizgavanja bulevirtida.

**Ne ubrizgavajte bulevirtid u sljedeća područja:** koljeno, prepone, donji ili unutarnji dio stražnjice, izravno preko krvne žile, oko pupka, na ožiljak, masnicu, madež, kirurški ožiljak, tetovažu ili opekotinu ili gdje postoji reakcija na mjestu primjene injekcije.



#### 1A Čuvanje

Bočice s bulevirtidom moraju se čuvati u originalnom pakiranju u hladnjaku (2 – 8 °C) da bi se bulevirtid zaštitio od svjetlosti. Bočice se mogu čuvati najviše 3 mjeseca.



#### 1B Miješanje doza

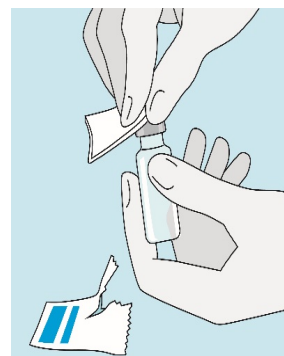
Pripremljeni bulevirtid mora se odmah upotrijebiti. Sljedeće upute odnose se na otapanje pojedinačne doze.



#### 1C Pranje ruku

Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom i osušite ih čistim ručnikom.

Nakon što su vam ruke čiste, nemojte dirati ništa drugo osim lijekova, potrepština i područja oko mjesta ubrizgavanja.

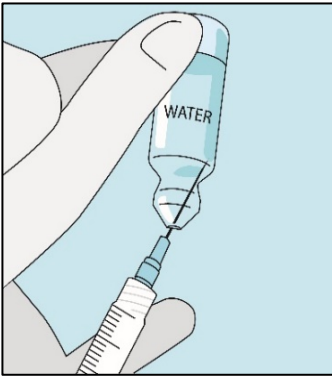


#### 1D Čišćenje čepova bočica

Obrišite vrh bočice novim alkoholnim jastučićem i ostavite da se osuši na zraku.

Ako dodirnete gumeni vrh nakon čišćenja, ponovno ga očistite novim alkoholnim jastučićem.





**2A**  
**Izvučite sterilnu vodu**

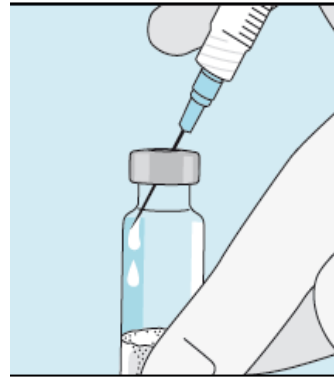
Uzmite štrcaljku. Stavite na nju dulju iglu.

**Važno!** Pazite da je igla sa zatvaračem u čvrstom položaju, laganim guranjem prema dolje dok je zakrećete u smjeru kazaljke na satu.

Skinite plastični čep.

Otvorite vodu za injekcije. Umetnite iglu u bočicu i lagano okrenite bočicu s vodom naopako. Pazite da vrh igle bude uvijek ispod površine vode kako biste spriječili da mjhurići zraka uđu u štrcaljku.

Polako povucite klip natrag da biste u štrcaljku unijeli 1,0 ml sterilne vode. Pažljivo uklonite iglu i štrcaljku iz bočice.

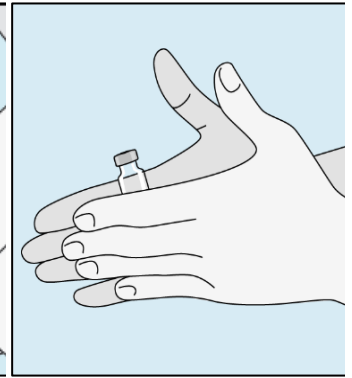


**2B**  
**Ubrizgajte vodu u prašak**

Lagano tapkajte bočicu bulevirtida da biste otpustili prašak.

Umetnite iglu sa sterilnom vodom u bočicu bulevirtida pod kutom.

Sterilnu vodu ubrizgavajte polako tako da može kapnuti niz bočicu u prašak bulevirtida.



**2C**  
**Pažljivo promiješajte bulevirtid**

Lagano tapkajte bočicu bulevirtida vrškom prsta 10 sekundi kako biste započeli otapanje praška. Zatim lagano valjajte bočicu bulevirtida između ruku kako biste osigurali temeljito miješanje. Provjerite je li prašak bulevirtida zalijepljen na stijenku bočice.

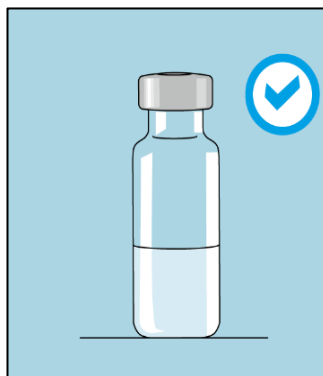
**Važno!** Nemojte tresti bočicu bulevirtida. Protresanjem će se lijek pjeniti i trebat će mnogo duže da se otopi.



## **2D** **Pregledajte** **bulevirtid**

Nakon što se prašak počne otapati, samo ga odložite i potpuno će se otopiti.

Nakon tapkanja, otapanje može potrajati i do 3 minute.



## **2E** **Bulevirtid spreman za ubrizgavanje**

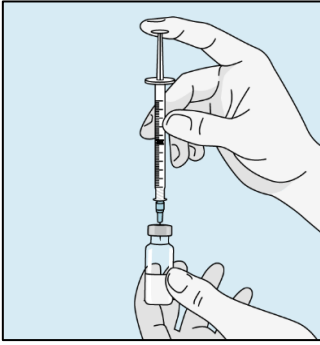
Kad se potpuno izmiješa, otopina bulevirtida mora biti bistra.

**Važno!** Potpuno otopljeni bulevirtid treba biti bistar i bez pjene.

Ako otopina bulevirtida izgleda pjenasto ili žućkasto, ostavite da se otapa duže vremena.

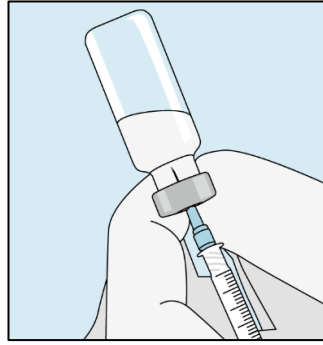
Ako vidite mjehuriće, lagano tapkajte bočicu dok ne nestanu.

Ako vidite bilo kakve čestice u otopini bulevirtida nakon što se (potpuno) otopi, nemojte upotrebljavati tu bočicu. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku kod kojega ste dobili lijek.



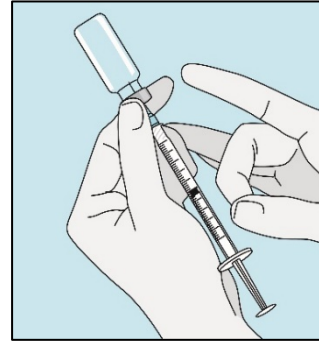
**3A**  
**Umetnite iglu u bočicu**

Uzmite štrcaljku.  
Uvedite iglu u bočicu s tekućim bulevirtidom.



**3B**  
**Izvučite bulevirtid**

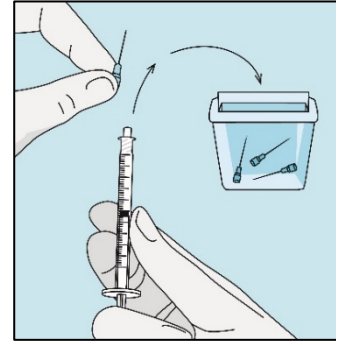
Lagano preokrenite bočicu. Pazite da vrh igle bude uvijek ispod površine otopine bulevirtida kako biste spriječili da mjehurići zraka uđu u štrcaljku. Polako izvučite klip dok ne napunite 1,0 ml bulevirtida.



**3C**  
**Završetak pripreme**

Lagano tapkajte ili trgnite štrcaljku i gurnite/povucite klip da biste uklonili višak zraka i mjehuriće. Da biste bili sigurni da ste izvukli 1,0 ml bulevirtida u štrcaljku, možda ćete trebati povući klip iza oznake za 1,0 ml.

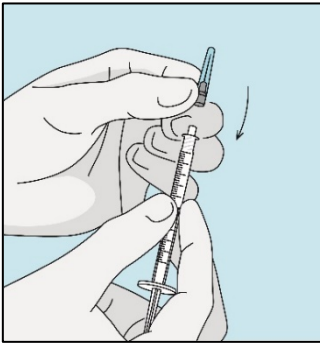
Pažljivo uklonite iglu i štrcaljku iz bočice.



**3D**  
**Zamijenite i odložite iglu**

Pažljivo uklonite dulju iglu sa štrcaljke i pravilno je odložite tako da se nitko ne ozlijedi.

**Važno!** Ne vraćajte plastični zatvarač na iglu.

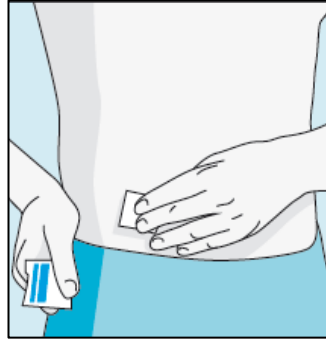


**3E**  
**Pričvrstite iglu za ubrizgavanje**

Stavite kraću iglu na štrcaljku.

**Važno!** Pazite da je igla sa zatvaračem u čvrstom položaju, laganim guranjem prema dolje dok je zakrećete u smjeru kazaljke na satu.

Skinite plastični zatvarač.



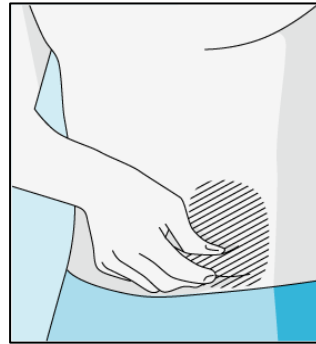
**3F**  
**Odaberite mjesto ubrizgavanja**

Odaberite različito mjesto od onog koje ste iskoristili tijekom posljednjeg ubrizgavanja. Očistite mjesto ubrizgavanja novim alkoholnim jastučićem. Započnite u sredini, pritisnite i čistite kružnim pokretima prema van.

**Važno!** Pustite da se mjesto ubrizgavanja osuši na zraku.

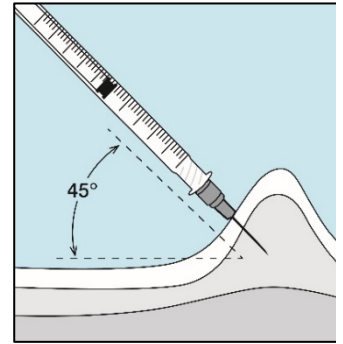
Pripremite bočicu s bulevirtidom. Ponovno očistite vrh bočice s bulevirtidom novim alkoholnim jastučićem.

Ostavite da se osuši na zraku.



**3G**  
**Pripremite mjesto ubrizgavanja**

Uštipnite i držite nabor kože oko mjesta ubrizgavanja.



**3H**  
**Ubrizgajte bulevirtid**

Probušite kožu pod kutom od 45 stupnjeva. Igla bi trebala biti umetnuta većim dijelom.

Polako gurnite klip do kraja da biste ubrizgali bulevirtid.

Izvadite iglu iz kože.

Uklonite iglu sa štrcaljke i pravilno je odložite tako da se nitko ne ozlijedi (pogledajte 3D).

**Prilog IV.**

**Zaključci Europske agencije za lijekove o davanju uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## **Zaključci Europske agencije za lijekove:**

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.