

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

HEPCLUDEX 2 mg prášok na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje bulevirtid-acetát zodpovedajúci 2 mg bulevirtidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely až sivobiely.

Po rekonštitúcii má roztok pH približne 9,0 a osmolalitu približne 300 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Hepcludex je indikovaný na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy delta (HDV, hepatitis delta virus) v plazme (alebo sére) HDV-RNA pozitívnym dospelým pacientom s kompenzovaným ochorením pečene.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s infekciou HDV.

#### Dávkovanie

Bulevirtid sa má podávať v dávke 2 mg jedenkrát denne (každých 24 hodín  $\pm$  4 hodiny) formou subkutánnej injekcie ako monoterapia alebo pri súbežnom podávaní s nukleozidovým/nukleotidovým analógom na liečbu základnej infekcie vírusom hepatitídy B (HBV, hepatitis B virus).

Pokiaľ ide o súbežné podávanie s nukleozidovými/nukleotidovými analógmi na liečbu infekcie HBV, pozri časť 4.4.

#### *Dĺžka trvania liečby*

Optimálna dĺžka trvania liečby nie je známa. Liečba má pokračovať dovtedy, kým je spojená s klinickým prínosom.

V prípade pretrvávajúcej (6 mesiacov) sérokonverzie HBsAg alebo straty virologickej a biochemickej odpovede je potrebné zvážiť ukončenie liečby.

#### *Vynechané dávky*

Ak bola injekcia vynechaná a od plánovaného času podania uplynuli menej ako 4 hodiny, injekcia sa musí podať čo najskôr. Čas podania nasledujúcej injekcie sa nebude počítat' od času podania

„záchranej“ injekcie, ale riadi sa pôvodne stanoveným režimom na podávanie injekcií. Preto je potrebné vrátiť sa v nasledujúci deň k obvyklému režimu podávania injekcií v stanovenom čase.

Ak bola injekcia vynechaná a od plánovaného času podania uplynuli viac ako 4 hodiny, vynechaná dávka sa nemá podávať.

Nasledujúca injekcia sa podá v stanovený čas v nasledujúci deň podľa obvyklého režimu (injekcia predpísanej dávky bez zdvojnásobenia).

Ak bola injekcia podaná omylom viac ako 4 hodiny po plánovanom čase, nasledujúca injekcia sa musí podať obvyklým spôsobom (t. j. podľa pôvodného režimu).

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch starších ako 65 rokov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s bulevirtidom u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Funkcia obličiek sa musí pozorne sledovať. Počas liečby môže dôjsť k zvýšeniu hladiny žlčových solí. V dôsledku vylučovania žlčových solí obličkami môže byť u pacientov s poruchou funkcie obličiek zvýšenie hladiny žlčových solí výraznejšie.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha-Turcotta) nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť bulevirtidu u pacientov s dekompenzovanou cirhózou neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť bulevirtidu u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie. Bulevirtid sa môže injekčne podávať napríklad do hornej časti stehna alebo do brucha.

Pacientov, ktorí si budú liek podávať sami, je potrebné náležite zaškoliť, aby sa minimalizovalo riziko reakcií v mieste podania injekcie.

Pacient sa musí dôsledne riadiť „Návodom na podanie injekcie“, ktorý je súčasťou balenia.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Genotyp HDV a HBV

V populácii, ktorá sa zúčastnila klinických skúšaní prevažoval genotyp 1 HDV. Nie je známe, či genotyp HDV alebo HBV ovplyvňuje klinickú účinnosť bulevirtidu.

## Dekompenzované ochorenie pečene

Farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť bulevirtidu u pacientov s dekompenzovanou cirhózou neboli stanovené. Používanie u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene sa neodporúča.

## Súbežná infekcia spôsobená HBV

Základná infekcia HBV sa má liečiť súbežne podľa platných usmernení k liečbe. Do klinickej štúdie s bulevirtidom MYR202 boli zaradení iba pacienti s príznakmi aktívnej hepatitídy napriek liečbe nukleozidovými/nukleotidovými analógmi; spolu s bulevirtidom sa podával tenofovir-dizoproxil fumarát. Odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín HBV-DNA.

## Exacerbácie hepatitídy po ukončení liečby

Ukončenie liečby bulevirtidom môže viesť k reaktivácii infekcií HDV a HBV a k exacerbácii hepatitídy. V prípade ukončenia liečby je potrebné pozorne monitorovať testy na funkciu pečene vrátane hladín transaminázy, ako aj vírusovú záťaž DNA HBV a RNA HDV.

## Súbežná infekcia spôsobená vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV, human immunodeficiency virus) a vírusom hepatitídy C (HCV, hepatitis C virus)

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch súbežne infikovaných vírusom HIV alebo HCV.

## Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

*In vitro* bolo preukázané, že niektoré lieky môžu inhibovať cieľové miesto pôsobenia bulevirtidu, polypeptid kotransportéra taurocholátu sodného (NTCP). Súbežné podávanie takýchto liekov (napr. sulfasalazín, irbesartan, ezetimib, ritonavir a cyklosporín A) sa neodporúča.

Ako preventívne opatrenie je potrebné dôsledné klinické monitorovanie, ak sa súbežne s bulevirtidom podávajú substráty NTCP (napr. estrón-3-sulfát, fluvastatín, atorvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín a hormóny štítnej žľazy). Ak je to možné, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto substrátov.

*In vitro* sa pozorovala bulevirtidom spôsobená inhibícia transportérov OATP1B1/3, avšak iba v koncentrácii  $\geq 0,5 \mu\text{M}$ , ktorá sa dosiahne *in vivo* len po podaní vysokých dávok bulevirtidu (10 mg subkutánne). Klinický význam týchto zistení nie je známy. Ako preventívne opatrenie je potrebné dôsledné klinické monitorovanie, ak sa súbežne s bulevirtidom podávajú substráty OATP1B1/3 (napr. atorvastatín, bosentan, docetaxel, fexofenadín, glekaprevir, glyburid (glibenklamid), grazoprevir, nateglinid, paklitaxel, paritaprevir, pitavastatín, pravastatín, repaglinid, rosuvastatín, simeprevir, simvastatín, olmesartan, telmisartan, valsartan, voxilaprevir). Ak je to možné, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto substrátov.

V klinickej štúdiu u zdravých účastníkov sa zistilo, že súbežné podávanie tenofoviru a bulevirtidu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tenofoviru.

Pri klinicky relevantných koncentráciách sa *in vitro* nepozorovala bulevirtidom spôsobená inhibícia enzýmov CYP. V klinickej štúdiu sa však pozorovalo približne 40 % zvýšenie geometrického priemeru parciálnych hodnôt  $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$  súbežne podávaného midazolamu (substrát CYP3A4) v kombinácii s vysokou dávkou bulevirtidu (10 mg) a tenofoviru (245 mg), zatiaľ čo v prípade tenofoviru podávaného v monoterapii sa nezistil významný vplyv na  $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$  midazolamu. Ako preventívne opatrenie je potrebné dôsledné klinické monitorovanie súbežne podávaných liekov s úzkym

terapeutickým indexom, ktoré sú citlivými substrátmi CYP3A4 (napr. cyklosporín, karbamazepín, simvastatín, sirolimus a takrolimus).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo existuje iba obmedzené množstvo údajov o použití bulevirtidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepokazujú na priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu bulevirtidu počas gravidity a u fertílých žien, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa bulevirtid vylučuje do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit liečbu bulevirtidom sa má preto urobiť po zvažení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

##### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku bulevirtidu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nezaznamenali žiadne účinky bulevirtidu na párenie samcov alebo samíc ani na fertilitu.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Liek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné informovať, že počas liečby bulevirtidom boli hlásené závraty (pozri časť 4.8).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám patria zvýšenie hladiny žlčových solí (veľmi časté), bolesť hlavy (veľmi časté), pruritus (veľmi časté) a reakcie v mieste podania (veľmi časté). Zvýšenia hladiny žlčových solí boli zvyčajne asymptomatické a reverzibilné po ukončení liečby.

Najčastejšie hlásenou závažnou nežiaducou reakciou je exacerbácia hepatitídy po ukončení podávania bulevirtidu, ktorá pravdepodobne súvisela s virologickým rebound efektom po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie sú založené na súhrnných údajoch z klinických skúšaní a skúseností po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté	Eozinofília
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté	Hypersenzitivita vrátane anafylaktickej reakcie <sup>a</sup>
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Časté	Závrat
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté	Nauzea
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Veľmi časté	Zvýšenie celkovej hladiny žlčových solí
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Veľmi časté	Pruritus
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Časté	Artralgia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Veľmi časté	Reakcie v mieste podania injekcie <sup>b</sup>
Časté	Únava
Časté	Ochorenie podobné chrípke

a Nežiaduce reakcie identifikované prostredníctvom dohľadu po uvedení lieku na trh

b Zahŕňa erytém v mieste podania injekcie, reakciu v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, induráciu v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, vyrážku v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie, pruritus v mieste podania injekcie a dermatitídu v mieste podania injekcie

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Zvýšenie celkovej hladiny žlčových solí*

V klinických štúdiách bulevirtidu sa veľmi často pozorovalo asymptomatické zvýšenie hladiny žlčových solí súvisiace s mechanizmom účinku bulevirtidu. Zvýšenie hladiny žlčových solí sa upravilo po prerušení liečby bulevirtidom.

V dôsledku vylučovania žlčových solí obličkami môže u pacientov s poruchou funkcie obličiek dôjsť k výraznejšiemu zvýšeniu hladiny žlčových solí.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o dlhodobom vplyve (> 48 týždňov) zvýšenia hladiny žlčových solí vyvolanom bulevirtidom.

#### *Reakcie v mieste vpichu*

Bulevirtid je určený na podanie formou subkutánnej injekcie, ktoré je spojené s rizikami vzniku reakcií v mieste podania injekcie vrátane opuchu, začervenania, podráždenia, svrbenia, infekcie, hematómu, vyrážky, stvrdnutia a bolesti v mieste podania. Tieto reakcie v mieste podania sa vyskytujú s väčšou pravdepodobnosťou, ak je injekcia omylom podaná do nesprávneho miesta alebo ak je roztok omylom nesprávne podaný do mäkkého tkaniva.

#### *Eozinofília*

U pacientov liečených bulevirtidom sa často pozorovalo zvýšenie počtu eozinofilov. Nevyskytli sa žiadne súvisiace klinické následky, nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou ani významné laboratórne abnormality súvisiace s pečeňou.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní bulevirtidom u ľudí. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný kvôli možným príznakom toxicity a v prípade potreby musí dostať štandardnú podpornú liečbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, iné antivirotiká. ATC kód: J05AX28

#### Mechanizmus účinku

Bulevirtid blokuje vstup HBV a HDV do hepatocytov tak, že sa naviaže na NTCP, pečeňový transportér žlčových solí, ktorý slúži ako základný receptor pre vstup HBV/HDV, a inaktivuje ho.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť bulevirtidu sa skúmali v jednej štúdii fázy 3 a v dvoch štúdiách fázy 2. Do štúdií boli zahrnutí pacienti s chronickou infekciou HDV a aktívnou hepatitídou. Populáciu v týchto troch štúdiách tvorili väčšinou belosi a prevažoval genotyp 1 HDV.

#### *Štúdia MYR301*

V štúdii 301 bolo 100 zo 150 pacientov s chronickou infekciou HDV randomizovaných na podávanie okamžitej liečby bulevirtidom v dávke 2 mg (N = 49) jedenkrát denne alebo na oddialenie liečby o 48 týždňov (N = 51). Randomizácia bola stratifikovaná podľa prítomnosti alebo neprítomnosti kompenzovanej cirhózy.

Spomedzi 49 pacientov v skupine s okamžitou liečbou a s priemerným vekom 44 rokov 61 % tvorili muži, 84 % tvorili belosi a 16 % tvorili Ázijci. Spomedzi 51 pacientov v skupine s oddialením liečby a s priemerným vekom 41 rokov 51 % tvorili muži, 78 % tvorili belosi a 22 % tvorili Ázijci. Všetkých 100 pacientov malo infekciu HDV s genotypom 1.

Východiskové charakteristiky boli medzi skupinou s okamžitou liečbou a skupinou s oddialením liečby vyvážené. U pacientov, ktorí vo východiskovom bode dostávali bulevirtid v dávke 2 mg, bola priemerná hladina HDV RNA v plazme 5,1 log<sub>10</sub> IU/ml, priemerná hladina ALT bola 108 U/l, 47 % pacientov malo v anamnéze cirhózu a 53 % malo skúsenosti s interferónom. Počas štúdie (do 48. týždňa) dostávalo 63 % z týchto pacientov súbežnú liečbu na svoju základnú infekciu HBV podľa štandardnej starostlivosti. Najčastejšími súbežnými liekmi boli lieky obsahujúce tenofovir-dizoproxil fumarát alebo tenofovir-alafenamid (49 %) a entekavir (14 %).

Tabuľka nižšie obsahuje virologické a biochemické výsledky okamžitej liečby bulevirtidom v dávke 2 mg jedenkrát denne a oddialenej liečby v 48. týždni.

	48. týždeň <sup>a</sup>	
	Bulevirtid 2 mg (okamžitá liečba) (N = 49)	Oddialená liečba (N = 51)
Nedetegoveťná <sup>b</sup> HDV RNA alebo zníženie hladiny HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml a normalizácia ALT <sup>c</sup>	45 % <sup>d</sup>	2 %
Nedetegoveťná <sup>b</sup> HDV RNA alebo zníženie hladiny HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml	71 % <sup>e</sup>	4 %
Normalizácia ALT <sup>c</sup>	51 % <sup>e</sup>	12 %

- Pre prvý ukazovateľ sa v prípade chýbajúcich hodnôt použilo posledné prenesené pozorovanie (LOCF, last observation carrying forward), ak sa týkalo ochorenia COVID-19, v opačnom prípade chýbajúca hodnota = neúspešný výsledok. Pre druhý a tretí ukazovateľ chýbajúca hodnota = neúspešný výsledok.
- < spodný limit kvantifikácie (LLOQ, lower limit of quantification) (cieľ nebol detegovaný).
- Definované ako hodnota ALT v normálnom rozsahu: pracoviská v Rusku  $\leq 31$  U/l u žien a  $\leq 41$  U/l u mužov, všetky ostatné pracoviská  $\leq 34$  U/l u žien a  $\leq 49$  U/l u mužov.
- Hodnota  $p < 0,0001$ .
- Multiplicita sa nekontrolovala.

### Štúdia MYR202

V štúdiu MYR202 bolo 56 zo 118 pacientov s chronickou infekciou HDV a prebiehajúcou vírusovou replikáciou, ktorí mali skúsenosti s interferónom, ktorí mali kontraindikáciu na interferón alebo ktorí mali cirhózu, randomizovaných na užívanie bulevirtidu v dávke 2 mg + TDF (N = 28) alebo TDF v monoterapii (N = 28) počas 24 týždňov. V 24. týždni dosiahlo 21 % pacientov v skupine s bulevirtidom v dávke 2 mg + TDF kombinovanú odpoveď, 54 % dosiahlo nedetegovateľnú HDV RNA (definovanú ako < limit detekcie [LOD, limit of detection], kde LOD bol 14 IU/ml) alebo zníženie o  $\geq 2 \log_{10}$  IU/ml, a 43 % dosiahlo normalizáciu ALT. V 24. týždni žiadny pacient v skupine s TDF nedosiahol kombinovanú odpoveď, 4 % dosiahli nedetegovateľnú HDV RNA alebo zníženie HDV RNA o  $\geq 2 \log_{10}$  IU/ml a 7 % dosiahlo normalizáciu ALT (normálna hodnota ALT bola definovaná ako  $\leq 31$  U/l u žien a  $\leq 41$  U/l u mužov).

### Štúdia MYR203

V štúdiu MYR203 bolo celkovo 15 pacientov liečených bulevirtidom v dávke 2 mg denne počas 48 týždňov. V tomto obmedzenom súbore údajov sa profil účinnosti a profil bezpečnosti podstatne neodlišovali od pacientov liečených počas 24 týždňov. U dvoch pacientov došlo k virologickému zvratu (priemik), ktorý pravdepodobne súvisel s nedodržaním liečby.

### Imunogenicitá

Bulevirtid má potenciál indukovať protilátky proti lieku (ADA, antidrug antibodies), čo sa zistilo v klinických štúdiách s použitím enzýmovej imunosorpčnej analýzy (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). V štúdiách MYR203 a MYR301 bolo celkovo 64 pacientov, ktorí boli liečení monoterapiou bulevirtidom v dávke 2 mg počas 48 týždňov, spôsobilých na vykonanie hodnotenia výskytu ADA. Z týchto pacientov bolo 18 (28,1 %) pozitívnych na výskyt ADA, z čoho 3 pacienti (4,7 %) boli pozitívni na ADA vo východiskovom bode.

Neexistuje žiadny dôkaz o tom, že by u týchto pacientov došlo k zmene farmakokinetiky, bezpečnosti alebo účinnosti bulevirtidu.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s bulevirtidom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe chronickej infekčnej hepatitídy D (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti bulevirtidu boli charakterizované po intravenóznom a subkutánnom podaní. Expozícia bulevirtidu sa neúmerne zvýšila, zatiaľ čo zjavný klírens a zjavný distribučný objem sa pri vyšších dávkach znižovali.

### Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem je menší ako celkový objem vody v tele. Väzba na plazmatické proteíny *in vitro* je vysoká, pričom sa na plazmatické proteíny viaže > 99 % bulevirtidu.



## Biotransformácia

S bulevirtidom sa neuskutočnila žiadna štúdia biotransformácie. Bulevirtid je lineárny peptid pozostávajúci z L-aminokyselín a predpokladá sa, že sa rozkladá na menšie peptidy a individuálne aminokyseliny. Neočakáva sa vznik žiadnych účinných metabolitov.

Na základe výsledkov interakčných štúdií *in vitro* bulevirtid neinhiboval CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4.

Nepozorovala sa bulevirtidom vyvolaná *in vitro* indukcia CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Na základe štúdií *in vitro* sa nepredpokladá žiadna klinicky významná interakcia s najčastejšími efluxovými transportérmi (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 a MATE2K) a s príjmovými transportérmi (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 a OCT2). Zistila sa špecifická interakcia *in vitro* s polypeptidmi transportujúcimi organické anióny, OATP1B1 s hodnotou  $IC_{50}$  0,5  $\mu$ M a OATP1B3 s hodnotou  $IC_{50}$  8,7  $\mu$ M.

## Eliminácia

U zdravých dobrovoľníkov sa nezistilo vylučovanie bulevirtidu do moču. Predpokladá sa, že hlavnou cestou je eliminácia prostredníctvom naviazania na cieľové miesto pôsobenia (NTCP). Distribúcia aj eliminácia po opakovaných dávkach sa znížili v porovnaní s hodnotami odhadovanými po prvej dávke. Pomery akumulácie pre dávku 2 mg boli pre  $C_{max}$  a AUC približne dvojnásobné. Predpokladá sa, že rovnovážny stav sa dosiahne v prvých týždňoch po podaní. Po dosiahnutí maximálnych koncentrácií sa plazmatické hladiny znížili s  $t_{1/2}$  4 – 7 hodín.

## Ďalšie špeciálne skupiny pacientov

### *Porucha funkcie obličiek*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s bulevirtidom u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

### *Porucha funkcie pečene*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s bulevirtidom u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek.

### *Starší pacienti*

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch starších ako 65 rokov.

### *Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch mladších ako 18 rokov.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie genotoxicity a karcinogenity vzhľadom na povahu a mechanizmus účinku lieku.

Štúdia prenatálneho a postnatálneho vývinu (PPND, pre- and post-natal development) u potkanov bola ukončená a nepreukázala žiadnu toxicitu súvisiacu s bulevirtidom.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

bezvodý uhličitan sodný  
hydrogenuhličitan sodný  
manitol  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
hydroxid sodný (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po rekonštitúcii bola chemická a fyzikálna stabilita pri používaní preukázaná počas 2 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa odporúča použiť liek okamžite.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Uchovávajúte injekčné liekovky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Bezfarebná sklenená injekčná liekovka so zátkou z brómbutylovej alebo chlórbutylovej gumy utesnená vyklápacím viečkom (hliník s plastovým diskom).

Veľkosť balenia: 30 injekčných liekoviek.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie a všetok nepoužitý liek sa musí náležite zlikvidovať. Pacientovi je potrebné poskytnúť sterilnú vodu na injekcie, injekčné striekačky, ihly a alkoholové tampóny.

#### Pokyny na použitie

Injekčnú liekovku s bulevirtidom je potrebné vybrať z chladničky krátko pred podaním injekcie a odstrániť z nej modré vyklápacie viečko. Na injekčnú striekačku určenú na jednorazové použitie sa nasadí ihla a do injekčnej striekačky sa natiahne 1 ml sterilnej vody na injekcie. Ihla s injekčnou striekačkou obsahujúcou sterilnú vodu na injekcie sa následne zasunie do injekčnej liekovky s bulevirtidom cez gumovú zátku. Sterilná voda na injekciu v injekčnej striekačke sa potom vstrekuje do injekčnej liekovky s bulevirtidom a injekčná liekovka s bulevirtidom sa dôkladne pretrepe, kým nevznikne číry roztok. Celý obsah injekčnej liekovky s bulevirtidom sa znova natiahne do tej istej injekčnej striekačky s ihlou.

Ihla sa následne musí z injekčnej striekačky odstrániť. Na injekčnú striekačku je potrebné nasadiť špeciálnu ihlu na subkutánnu injekciu a všetky zvyšné vzduchové bubliny sa musia pred podaním injekcie z injekčnej striekačky odstrániť. Obsah injekčnej liekovky s bulevirtidom sa následne podá subkutánne.

#### Likvidácia lieku a pomocných komponentov

So všetkými použitými komponentmi/odpadom sa má zaobchádzať v súlade s platnými nariadeniami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1446/001

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2020  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júna 2022

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)  
ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business and Technology Park  
Carrigtohill  
Co. Cork  
Írsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **1. Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **2. Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

1. na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
2. vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

HEPCLUDEX 2 mg prášok na injekčný roztok  
bulevirtid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 mg bulevirtidu (vo forme acetátu).

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: bezvodý uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, manitol, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na injekčný roztok  
30 injekčných liekoviek na jednorazové použitie

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Subkutánne použitie po rekonštitúcii.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Uchovávajte injekčné liekovky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1446/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

HEPCLUDEX

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

HEPCLUDEX 2 mg prášok na injekciu  
bulevirtid  
Subkutánne použitie po rekonštitúcii

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2 mg

**6. INÉ**

Uchovávajú v chladničke

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### HEPCLUDEX 2 mg prášok na injekčný roztok bulevirtid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Hepcludex a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hepcludex
3. Ako používať Hepcludex
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hepcludex
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na podanie injekcie

#### **1. Čo je Hepcludex a na čo sa používa**

##### **Čo je Hepcludex**

Hepcludex obsahuje liečivo bulevirtid. Ide o antivírusový liek.

##### **Na čo sa Hepcludex používa**

Hepcludex sa používa na liečbu dlhodobej (chronickej) infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy delta (HDV, z angl. hepatitis delta virus) u dospelých s kompenzovaným ochorením pečene (keď pečeň stále funguje dostatočne dobre). Infekcia vyvolaná vírusom hepatitídy delta spôsobuje zápal pečene.

##### **Ako Hepcludex účinkuje**

Vírus HDV používa na vstup do buniek pečene konkrétny proteín v pečenej bunkách. Bulevirtid, liečivo v tomto lieku, blokuje tento proteín, a tak bráni vírusu HDV preniknúť do pečenej buniek. Tým sa znižuje šírenie vírusu HDV v pečeni a znižuje sa zápal.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hepcludex**

##### **Nepoužívajte Hepcludex**

1. ak ste alergický na bulevirtid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete používať tento liek.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Neukončujte svoju liečbu Hepcludexom, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ukončenie liečby môže reaktivovať infekciu a zhoršiť vaše ochorenie.

Predtým, ako začnete používať Hepcludex, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

1. ak je funkcia vašej pečene nedostatočná – nie je známe, do akej miery Hepcludex účinkuje za týchto okolností; ak je funkcia vašej pečene nedostatočná, používanie Hepcludexu sa neodporúča,
2. ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak vyšetrenia preukázali problémy s obličkami. Pred liečbou a počas liečby vám lekár môže vykonávať krvné testy na kontrolu funkcie vašich obličiek,
3. ak máte infekciu HIV alebo hepatitídu C – nie je známe, do akej miery Hepcludex účinkuje za týchto okolností; lekár vám môže vykonávať krvné testy na kontrolu stavu vašej infekcie HIV alebo hepatitídy C,

### **Deti a dospelí**

Deti a dospelí mladší ako 18 rokov nemajú byť liečení Hepcludexom.

### **Iné lieky a Hepcludex**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky môžu zvýšiť vedľajšie účinky Hepcludexu a nemajú sa užívať súbežne. Preto je potrebné, aby ste informovali svojho lekára, ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

1. cyklosporín, liek na potlačenie funkcie imunitného systému,
2. ezetimib, používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu v krvi,
3. irbesartan, používaný na liečbu vysokého krvného tlaku a ochorenia srdca,
4. ritonavir, používaný na liečbu infekcie HIV,
5. sulfasalazín, používaný na liečbu reumatoidnej artritídy, ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby.

Niektoré lieky môžu zvýšiť alebo znížiť účinky Hepcludexu, ak sa užívajú súbežne. V niektorých prípadoch budete musieť podstúpiť určité vyšetrenia alebo vám váš lekár môže zmeniť dávku alebo vás bude pravidelne sledovať:

1. lieky na liečbu rakoviny (napr. dasatinib, docetaxel, ibrutinib, paklitaxel),
2. antihistaminiká používané na liečbu alergie (napr. ebastín, fexofenadín),
3. lieky na imunitný systém (napr. everolimus, sirolimus, takrolimus),
4. lieky na liečbu hepatitídy C a infekcie HIV (napr. darunavir, glekaprevir, grazoprevir, indinavir, maravirok, paritaprevir, sakvinavir, simeprevir, tipranavir, voxilaprevir),
5. lieky na liečbu cukrovky (napr. glibenklamid, nateglinid, repaglinid),
6. lieky na erektilnú dysfunkciu (napr. avanafil, sildenafil, vardenafil),
7. lieky na liečbu vysokého krvného tlaku a ochorenia srdca (napr. olmesartan, telmisartan, valsartan),
8. statíny, lieky používané na vysokú hladinu cholesterolu v krvi (napr. atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín),
9. hormóny štítnej žľazy používané na liečbu problémov so štítnou žľazou,
10. alfentanil, opioidný liek používaný na liečbu silnej bolesti,
11. bosentan, používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie,
12. buspirón, liek proti úzkosti,
13. budezonid používaný na liečbu astmy a chronickej obštrukčnej choroby pľúc,
14. konivaptan a tolvaptan používané na liečbu hyponatriémie (nízka hladina sodíka v krvi),
15. darifenacín používaný na liečbu inkontinencie moču (mimovoľný únik moču),
16. dronedarón, liek na srdce na liečbu srdcových arytmií,
17. eletriptán používaný na migrenózne bolesti hlavy,
18. eplerenón používaný na liečbu vysokého krvného tlaku,
19. estrón-3-sulfát, hormonálny liek na problémy s menopauzou,

20. felodipín a nizoldipín, lieky na srdce,
21. lomitapid používaný na vysokú hladinu cholesterolu v krvi,
22. lurazidón a kvetiapín, antipsychotické lieky na liečbu psychických porúch,
23. midazolam a triazolam, lieky na liečbu nespavosti (insomnia) a na anestéziu (na zabránenie bolesti počas operácie),
24. naloxegol používaný na liečbu závislosti od opioidných liekov používaných pri silnej bolesti,
25. tikagrelor, antikoagulant používaný na zabránenie zrážania krvi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Tento liek nepoužívajte, pokiaľ vám to lekár výslovne neodporučí.

Ak ste žena v plodnom veku, nepoužívajte tento liek bez použitia účinnej metódy antikoncepcie.

Porozprávajte sa so svojim lekárom, či môžete počas používania Hepcludexu dojčiť.

Nie je známe, či Hepcludex prechádza do materského mlieka. Preto je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Hepcludexom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Závraty a únava sú vedľajšie účinky, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak máte nejaké obavy, obráťte sa na svojho lekára.

### **Hepcludex obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať Hepcludex**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

### **Dávkovanie**

Odporúčaná dávka je 2 mg podávaná jedenkrát denne formou subkutánnej injekcie (priamo pod kožu).  
Váš lekár rozhodne, ako dlho musíte liek používať.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako pripraviť a podať injekciu Hepcludexu. Táto písomná informácia obsahuje podrobný návod na podanie injekcie, ktorý vám pomôže pri podaní tohto lieku (pozri časť 7).

### **Ak použijete viac Hepcludexu, ako máte**

Zvyčajná dávka je 2 mg (1 injekčná liekovka) denne. Ak si myslíte, že ste možno použili viac lieku, ako ste mali, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

### **Ak zabudnete použiť Hepcludex**

Ak uplynuli menej ako 4 hodiny od vynechania dávky Hepcludexu, vynechanú dávku použite čo najskôr a nasledujúcu plánovanú dávku použite vo zvyčajnom čase.

Ak uplynuli viac ako 4 hodiny od vynechania dávky Hepcludexu, **nepoužite** vynechanú dávku. Nasledujúcu dávku použite v ďalší deň vo zvyčajnom čase. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak ste vynechali dávku Hepcludexu, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Ak prestanete používať Hepcludex**

Ak už nechcete používať Hepcludex, pred ukončením liečby sa poraďte so svojim lekárom. Ukončenie liečby môže reaktivovať infekciu a zhoršiť vaše ochorenie. Ihneď informujte svojho lekára o akýchkoľvek zmenách príznakov po ukončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Hepcludexu, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, informujte o tom svojho lekára.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy,
- svrbenie,
- reakcie v mieste podania injekcie, ktoré môžu zahŕňať opuch, začervenanie, podráždenie, tvorbu modrín, svrbenie, vyrážku, stvrdnutie, infekciu alebo bolesť v mieste podania.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- závrat,
- nevoľnosť,
- únava,
- ochorenie podobné chrípke,
- *bolesť kĺbov.*

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **menej časté** (môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb):

- alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie (náhla život ohrozujúca alergická reakcia).

Príznaky alergických reakcií môžu zahŕňať:

- dýchavičnosť alebo pískanie,
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (angioedém),
- kožné vyrážky,
- zmeny krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie.

Príznaky anafylaktickej reakcie sú podobné príznakom alergickej reakcie, ale sú závažnejšie a vyžadujú si okamžitú lekársku starostlivosť.

*Krvné testy môžu tiež preukázať:*

- zvýšenie hladiny žlčových kyselín v krvi (veľmi časté),
- zvýšenie počtu bielych krviniek (eozinofilov) (časté).

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Hepcludex

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Uchovávajte injekčné liekovky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok sa má použiť ihneď. Ak to však nie je možné, môže sa uchovávať maximálne 2 hodiny pri teplote do 25 °C.

Nelikvidujte lieky ani použité ihly odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnik, ako bezpečne zlikvidovať liek a použité ihly.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Hepcludex obsahuje

Liečivo je bulevirtid 2 mg. Každá injekčná liekovka obsahuje bulevirtid-acetát zodpovedajúci 2 mg bulevirtidu.

Ďalšie zložky sú: bezvodý uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, manitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

### Ako vyzerá Hepcludex a obsah balenia

Bulevirtid je prášok na injekčný roztok a dodáva sa ako biely až sivobiely prášok. Každá škatuľa obsahuje 30 jednorazových dávok.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

### Výrobca

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business and Technology Park  
Carrigtohill  
Co. Cork  
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### България

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

### Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 910 871 986

### Danmark

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### Deutschland

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

### Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

### Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

### Malta

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98



**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}><{mesiac RRRR}>.**

## 7. Návod na podanie injekcie

Pred použitím Hepcludexu si najskôr prečítajte časti 1 – 6 tejto písomnej informácie.

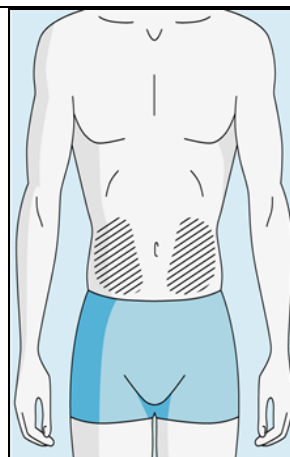
Predtým, ako začnete liečbu týmto liekom v domácom prostredí, váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako pripraviť a podať injekciu Hepcludexu. V tomto návode je uvedené, ako si liek podáte sami. Ak vám niečo nie je jasné alebo máte otázky alebo potrebujete ďalšie informácie či pomoc, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Vyhradte si dostatok času na starostlivú prípravu a podanie injekcie Hepcludexu.

### Miesta podania injekcie

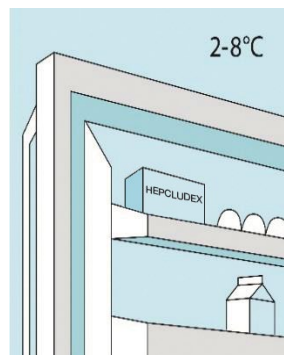
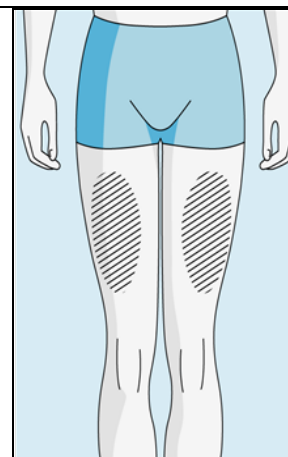
Aby ste znížili riziko vzniku reakcií v mieste podania injekcie, môžete pravidelne meniť miesto podania injekcie bulevirtidu.

**Nepodávajte injekciu bulevirtidu do nasledovných oblastí:** koleno, slabina, dolná alebo vnútorná časť sedacieho svalu, priamo cez krvnú cievu, okolo pupka (pupočnej jamky), na zjazvené tkanivo, modrinu, materské znamienko, pooperačnú jazvu, tetovanie alebo popáleninu, ani na miesto, kde sa vyskytla reakcia v mieste podania.

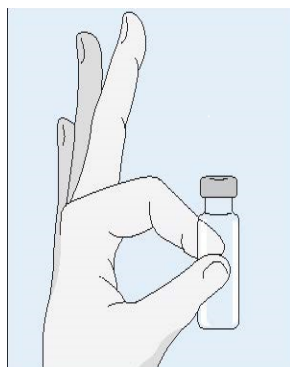
### Brucho



### Horná časť stehien



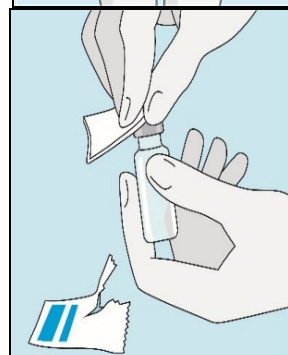
**1A**  
Uchovávanie



**1B**  
Príprava dávok



**1C**  
Umyte si ruky



**1D**  
Vyčistite vrchnú časť injekčnej liekovky

Injekčné liekovky s bulevirtidom sa musia uchovávať v pôvodnom obale v chladničke (2 – 8 °C) na ochranu bulevirtidu pred svetlom.

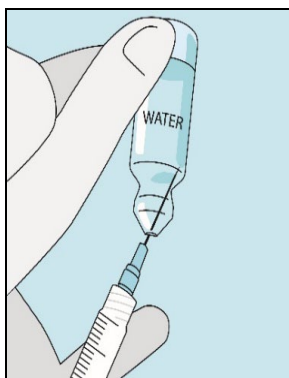
Nasledujúce pokyny sú určené na rozpustenie jednorazovej dávky.

Ruky si dôkladne umyte mydlom a teplou vodou a osušte si ich čistým uterákom.

**Nedotýkajte sa** čistými rukami ničoho iného ako lieku, pomocok a oblasti okolo miesta podania injekcie.

Vrchnú časť injekčnej liekovky utrite novým alkoholovým tampónom a nechajte vyschnúť na vzduchu.

Ak sa po vyčistení dotknete vrchnej časti gumenej zátky, očistite ju znova novým alkoholovým tampónom.



**2A**  
**Natiahnite sterilnú vodu**

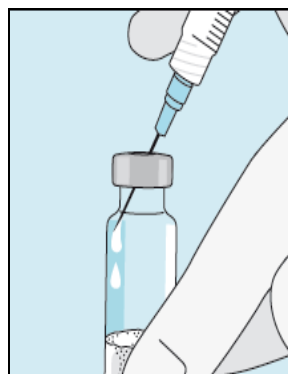
Vezmite injekčnú striekačku. Nasad'te na ňu dlhšiu ihlu.

**Dôležité!** Uistite sa, že je ihla s krytom pevne nasadená. Zatlačte ju mierne nadol a otáčajte ňou v smere hodinových ručičiek.

Odstráňte plastový kryt.

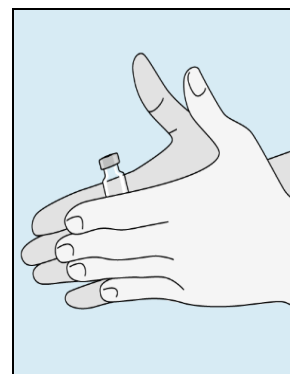
Otvorte injekčnú liekovku so sterilnou vodou na injekcie. Zasuňte ihlu do injekčnej liekovky a opatrne otočte injekčnú liekovku s vodou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je stále pod hladinou vody, čo zabráni vstupu vzduchových bublín do injekčnej striekačky.

Pomaly ťahajte piest dozadu, aby ste do injekčnej striekačky natiahli 1,0 ml sterilnej vody. Opatrne vytiahnite ihlu s injekčnou striekačkou z injekčnej liekovky.



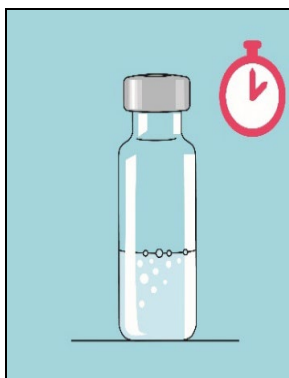
**2B**  
**Vstreknite sterilnú vodu do prášku**

Jemne poklepte po injekčnej liekovke s bulevirtidom, aby sa prášok uvoľnil. Naklonenú ihlu so sterilnou vodou zasuňte do injekčnej liekovky s bulevirtidom. Sterilnú vodu vstreknite pomaly, aby mohla stekať po stene injekčnej liekovky do prášku bulevirtidu.



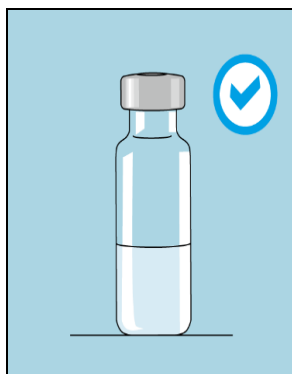
**2C**  
**Jemne premiešajte bulevirtid**

Jemne poklepávejte prstom po injekčnej liekovke s bulevirtidom po dobu 10 sekúnd, aby sa prášok začal rozpúšťať. Potom injekčnú liekovku s bulevirtidom jemne rolujte medzi dlaňami, aby sa obsah dôkladne premiešal. Uistite sa, že na stene injekčnej liekovky nie je prilepený žiadny prášok bulevirtidu. **Dôležité!** Netraste injekčnou liekovkou s bulevirtidom. Trasením sa z lieku vytvorí pena a bude trvať oveľa dlhšie, kým sa rozpustí.



**2D**  
**Skontrolujte**  
**bulevirtid**

Keď sa prášok začne rozpúšťať, odložte injekčnú liekovku nabok, kým sa úplne nerozpustí. Po poklepaní môže trvať až 3 minúty, kým sa rozpustí.

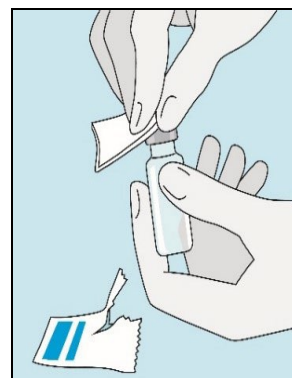


**2E**  
**Bulevirtid je pripravený na injekčné**  
**podanie**

Po dôkladnom premiešaní má byť roztok bulevirtidu číry. **Dôležité!** Úplne rozpustený bulevirtid má byť číry a bez peny. Ak je roztok bulevirtidu spenený alebo žltkastý, nechajte ho ešte nejaký čas rozpúšťať.

Ak spozorujete bubliny, jemne poklepávajte po injekčnej liekovke, kým nezmiznú. Ak sa v roztoku bulevirtidu nachádzajú po jeho (úplnom) rozpustení nejaké častice, túto injekčnú liekovku nepoužívajte. Kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik, ktorý vám liek vydal.

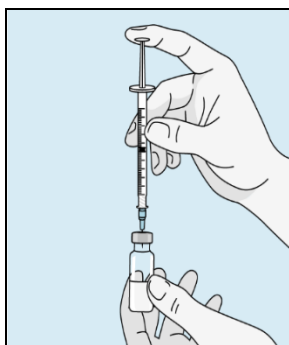
Rekonštituovaný bulevirtid sa musí ihneď použiť.



**2F**  
**Očistite injekčnú**  
**liekovku**

Znovu očistite vrchnú časť injekčnej liekovky s bulevirtidom novým alkoholovým tampónom.

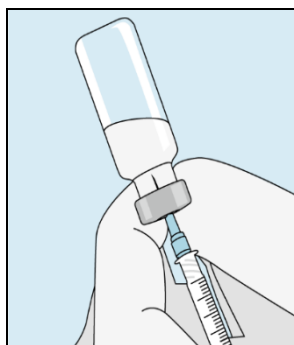
Nechajte vyschnúť na vzduchu.



**3A**  
**Zasuňte ihlu do injekčnej liekovky**

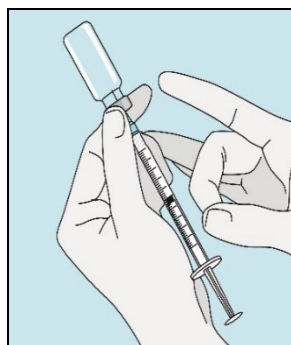
Vezmite injekčnú striekačku.

Zasuňte ihlu do injekčnej liekovky s tekutým bulevirtidom.



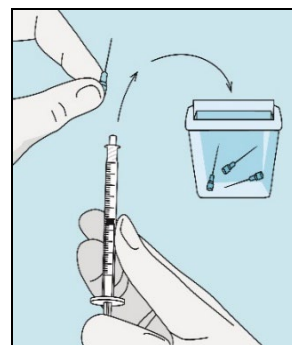
**3B**  
**Natiahnite bulevirtid**

Opatrne otočte injekčnú liekovku hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je stále pod hladinou roztoku bulevirtidu, čo zabráni vstupu vzduchových bublín do injekčnej striekačky. Pomaly ťahajte piestom, aby ste do injekčnej striekačky natiahli 1,0 ml bulevirtidu.



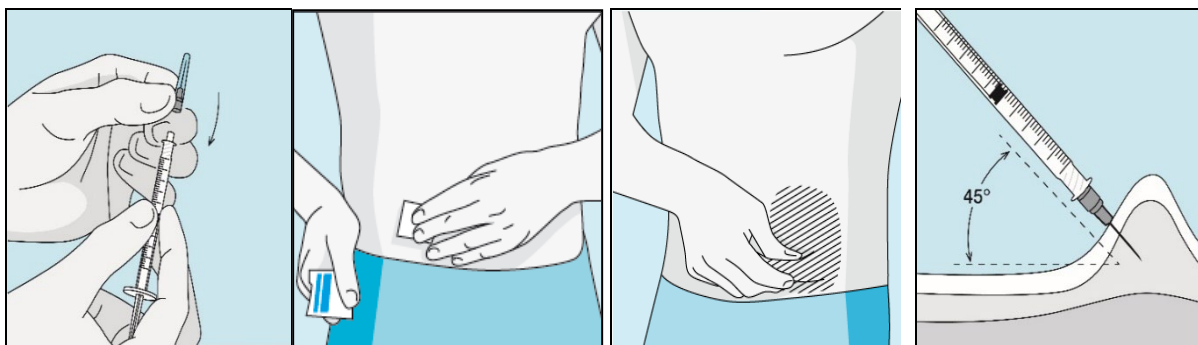
**3C**  
**Dokončíte prípravu**

Jemne poklepte po injekčnej striekačke alebo ňou potraďte a zatlačte/potiahnite piest, aby ste odstránili zvyšný vzduch a bubliny. Na zaistenie, že ste do injekčnej striekačky natiahli 1,0 ml bulevirtidu, budete možno musieť potiahnuť piest za značku 1,0 ml. Opatrne vytiahnite ihlu s injekčnou striekačkou z injekčnej liekovky.



**3D**  
**Ihlu vymeňte a zlikvidujte**

Odstráňte dlhšiu ihlu z injekčnej striekačky a náležite ju zlikvidujte tak, aby sa nikto nezranil. **Dôležité!** Plastový kryt nedávajte späť na ihlu.



**3E**  
**Pripevnite injekčnú ihlu**

Nasad'te na injekčnú striekačku kratšiu ihlu.

**Dôležité!** Uistite sa, že je ihla s krytom pevne nasadená. Zatlačte ju mierne nadol a otáčajte ňou v smere hodinových ručičiek.

Odstráňte plastový kryt.

**3F**  
**Vyberte miesto vpichu**

Vyberte si iné miesto ako to, ktoré ste použili pri poslednom podaní injekcie.

Vyčistite miesto podania injekcie novým alkoholovým tampónom. Začnite v strede a jemným tlakom ho očistite krúživým pohybom smerom von.

**Dôležité!** Nechajte miesto vyschnúť na vzduchu.

**3G**  
**Pripravte miesto vpichu**

Uchopte kožu a vytvorte kožnú riasu okolo miesta vpichu.

**3H**  
**Vpichnete bulevirtid**

Prepichnete kožu v 45-stupňovom uhle. Ihla sa má zasunúť čo najviac dovnútra. Pomaly zatláčajte piest po celej dĺžke, aby ste vstrekli bulevirtid. Vytiahnite ihlu z kože. Odstráňte ihlu z injekčnej striekačky a ihlu aj striekačku náležite zlikvidujte tak, aby sa nikto nezranil (pozri 3D).