

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

HEPCLUDEX 2 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg bulevirtidnek megfelelő bulevirtid-acetátot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz).

Fehér vagy csaknem fehér színű por.

Feloldást követően az oldat pH-ja körülbelül 9,0, ozmolalitása körülbelül 300 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Hepcludex krónikus hepatitis-delta-vírus-(HDV)-fertőzés kezelésére javallott olyan felnőtt, valamint 3 éves és annál idősebb és legalább 10 kg testtömegű gyermek és serdülő betegek esetében, akiknek a plazmája (vagy széruma) HDV-RNS-pozitív és akik kompenzált májbetegségben szenvednek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak a HDV-fertőzésben szenvedő betegek kezelésében jártas szakorvosnak szabad megkezdenie.

Adagolás

A bulevirtid napi egyszeri adagban (24 óránként, $\pm$ 4 óra), subcutan injekció formájában, monoterápiában vagy az alapbetegségként fennálló hepatitis B-vírus- (HBV)-fertőzés kezelésére szolgáló nukleozid/nukleotid-analóg készítménnyel egyidejűleg alkalmazandó.

A bulevirtid ajánlott adagja felnőtt betegeknél naponta egyszer 2 mg.

A bulevirtid ajánlott adagja gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján az alábbi táblázatban részletezve található.

A bulevirtid 2 mg por oldatos injekcióhoz adagolása gyermekek és serdülők részére

Testtömeg (kg)	A feloldott bulevirtid 2 mg por oldatos injekcióhoz adagolása (ml)	Bulevirtid napi adag
10 kg – <25 kg	0,5 ml	1 mg

Testtömeg (kg)	A feloldott bulevirtid 2 mg por oldatos injekcióhoz adagolása (ml)	Bulevirtid napi adag
25 kg <35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg-tól	1 ml	2 mg

A HBV-fertőzés kezelésére szolgáló nukleozid/nukleotid-analógokkal egyidejűleg történő alkalmazást illetően lásd a 4.4 pontot.

A kezelés időtartama

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés addig folytatandó, amíg az klinikai előnyökkel jár.

Megfontolandó a kezelés abbahagyása, ha a HBsAg-szerokonverzió tartósan megmarad (6 hónap), vagy ha a virológiai és biokémiai válasz megszűnik.

Kihagyott adag

Ha egy injekció kimaradt és kevesebb mint 4 óra telt el az ütemezett időpont óta, az injekciót a lehető leghamarabb be kell adni. A következő injekció időpontja nem a „pótinjekció” időpontjától számítandó, hanem az eredetileg meghatározott adagolási rend szerint. A következő napon tehát vissza kell térni a szokásos, kijelölt időpontban történő alkalmazási rendhez.

Ha egy injekció kimaradt és több mint 4 óra telt el a tervezett időpont óta, a kimaradt adagot nem szabad beadni. A következő injekciót (az elrendelt, egyszeri dózis) a szokásos adagolási rend szerint a következő napon, a kijelölt időpontban kell beadni.

Ha több mint 4 órával az ütemezett időpont után az injekció beadása véletlenül mégis megtörtént, akkor a következő injekciót a szokásos módon (azaz az eredeti adagolási rendnek megfelelően) kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 évesnél idősebb betegek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek vizsgálatokat a bulevirtiddel.

A vesefunkciót gondosan monitorozni kell. A kezelés során emelkedhet az epesavas sók szintje. Az epesavas sók renalis kiválasztása miatt az epesavas sók szintjének emelkedése nagyobb mértékű lehet a vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Enyhe (Child-Turcotte-Pugh szerinti „A” osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózist nem szükséges módosítani. A bulevirtid biztonságosságát és hatásosságát dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél nem állapították meg (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A bulevirtid biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem állapították meg klinikai vizsgálatokban. A bulevirtid ajánlott adagja 3 éves és annál idősebb és legalább 10 kg testtömegű, kompenzált májbetegségben szenvedő gyermekek és serdülők részére a populációs farmakokinetikai/farmakodinámiai modellezésen és szimuláción alapul (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Kizárólag subcutan alkalmazásra. A bulevirtidet a comb felső részébe vagy a hasfal bőrébe kell beadni.

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók kockázatának csökkentése érdekében megfelelő oktatásban kell részesíteni azokat a betegeket vagy gondozókat, akik beadják az injekciót.

A dobozban található „Az injekció beadása lépésről lépésre” című tájékoztató utasításait a betegnek vagy a gondozónak gondosan be kell tartania.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

HDV- és HBV-genotípus

A klinikai vizsgálatokban a betegek többségénél a HDV 1-es genotípusa fordult elő. Nem ismert, hogy a HDV- vagy HBV-genotípusa befolyásolja-e a bulevirtid klinikai hatásosságát.

Dekompenzált májbetegség

A bulevirtid farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél még nem igazolták. A bulevirtid alkalmazása dekompenzált májbetegségben szenvedőknél nem javasolt.

Koinfekció HBV-vel

Az alaptergőként fennálló HBV-fertőzést egyidejűleg kell kezelni, az aktuálisan érvényes kezelési irányelvek szerint. A bulevirtid MYR202 klinikai vizsgálatba csak azokat a betegeket vonták be, akiknél a nukleozid/nukleotid-analóggal történő kezelés ellenére aktív hepatitis jelei mutatkoztak; a bulevirtiddel egyidejűleg tenofovir-dizoproxil-fumarátot alkalmaztak. A HBV-DNS-szint szoros monitorozása javasolt.

A hepatitis exacerbációja a kezelés abbahagyását követően

A bulevirtid-kezelés abbahagyása a HDV- és HBV-fertőzés reaktiválódásához, így a hepatitis exacerbációjához vezethet. A kezelés abbahagyása esetén folyamatosan ellenőrizni kell a májfunkciós értékeket, többek között a transzamináz-szinteket, valamint a HBV-DNS- és HDV-RNS-vírusterhelést.

Humán immundeficiencia-vírral (HIV) és hepatitis C-vírral (HCV) történő koinfekció

HIV- vagy HCV-koinfekcióban szenvedő betegekkal kapcsolatban nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

In vitro igazolták, hogy bizonyos gyógyszerek gátolhatják a bulevirtid célmolekuláját, azaz a nátrium-taurokolát kotranszporter polipeptidet (NTCP). Az ilyen gyógyszerek (pl. szulfaszalazin, irbezartán, ezetimib, ritonavir és ciklosporin A) egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Az NTCP-szubsztrátok (pl. ösztrom-3-szulfát, fluvasztatin, atorvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin és pajzsmirigyhormonok) a bulevirtiddel egyidejűleg történő alkalmazása esetén elővigyázatossági intézkedésként szoros klinikai megfigyelés indokolt. E szubsztrátok egyidejű alkalmazása lehetőség szerint kerülendő.

In vitro megfigyelték az OATP1B1/3 transzporterek bulevirtid által történő gátlását, de csak $\geq 0,5 \mu\text{M}$ koncentráció esetén, amit *in vivo* csak a bulevirtid nagy dózisainak (10 mg subcutan) alkalmazása esetén értek el. E megállapítások klinikai jelentősége azonban nem ismert. Az OATP1B1/3-szubsztrátok (pl. atorvasztatin, boszentán, docetaxel, fexofenadin, glecaprevir, gliburid [glibenklamid], grazoprevir, nateglinid, paklitaxel, paritaprevir, pitavasztatin, pravasztatin, repaglinid, rozuvasztatin, szimeprevir, szimvasztatin, olmeztartán, telmizartán, valzartán, voxilaprevir) bulevirtiddel történő egyidejű alkalmazása során elővigyázatossági intézkedésként szoros klinikai megfigyelés indokolt. E szubsztrátok egyidejű alkalmazása lehetőség szerint kerülendő.

Egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban a tenofovir és bulevirtid egyidejű alkalmazása nem volt hatással a tenofovir farmakokinetikájára.

Klinikailag releváns koncentrációknál *in vitro* nem észlelték, hogy a bulevirtid CYP-gátlást okozott volna. Ugyanakkor egy klinikai vizsgálatban hozzávetőleg 40%-os növekedést figyeltek meg az egyidejűleg alkalmazott midazolám (CYP3A4-szubsztrát) parciális $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ -értékek mértani átlagában, ha a gyógyszert nagy dózisban adott bulevirtiddel (10 mg) és tenofovirrrel (245 mg) egyidejűleg alkalmazták, míg nem volt jelentős a midazolám $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ -értékére gyakorolt hatás, ha a tenofovirt önmagában alkalmazták. Elővigyázatossági intézkedésként szoros klinikai megfigyelés indokolt olyan szűk terápiás indexű gyógyszereket egyidejű alkalmazásakor, amelyek érzékeny CYP3A4-szubsztrátok (pl. ciklosporin, karbamazepin, szimvasztatin, szirolimusz és takrolimus).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A bulevirtid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletekben nem mutattak ki direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében.

Terhesség során és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem használnak fogamzásgátló módszereket, elővigyázatossági intézkedésként a bulevirtid alkalmazásának kerülése javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bulevirtid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A bulevirtid alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/nem kezdik meg – mérlegelve a terápia előnyeit az anya, és a szoptatás előnyeit a gyermek szempontjából.

Termékenység

A bulevirtid termékenységre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre humán adat. Állatkísérletekben nem találtak arra utaló jelet, hogy a bulevirtid hatással lenne a hím vagy nőstény párzására és termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a bulevirtiddel végzett kezelés során beszámoltak szédülésről (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az epesavas sók szintjének emelkedése (nagyon gyakori), a fejfájás (nagyon gyakori), pruritus (nagyon gyakori) és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (nagyon gyakori). Az epesavas sók szintjének emelkedése általában tünetmentes és a kezelés abbahagyását követően reverzibilis volt.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás a hepatitis exacerbatiója a bulevirtid abbahagyását követően, amely valószínűleg összefügg a kezelés abbahagyása után kialakuló virális rebound-dal (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A következő mellékhatások felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó összesített adatokon és a forgalombahozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapulnak.

A mellékhatások szervrendszerenként és gyakoriság szerint kerültek felsorolásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Eosinophilia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	Túlérzékenység, ideértve az anaphylaxiás reakciót ^a
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Gyakori	Szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Nausea
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Az összes epesavas só szintjének emelkedése
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Nagyon gyakori	Pruritus
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori	Arthralgia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nagyon gyakori	Reakció az injekció beadásának helyén ^b
Gyakori	Fáradtság
Gyakori	Influenzaszerű megbetegedés

a A mellékhatást a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során azonosították.

b Idetartozik: erythema, reakció, fájdalom, induratio, duzzanat, kiütés, haematoma, pruritus és dermatitis az injekció beadásának helyén

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az összes epesavas só szintjének emelkedése

Az epesavas sók szintjének tünetmentes emelkedését, amely a bulevirtid hatásmechanizmusával függ össze, nagyon gyakran megfigyelték a bulevirtiddel végzett klinikai vizsgálatokban; az epesavas sók szintjének emelkedése a bulevirtid-kezelés leállításával helyreállt.

Az epesavas sók vesén keresztül történő kiválasztása miatt az epesavas sók szintjének emelkedése nagyobb lehet a vesekárosodással élő betegeknél.

Az epesavas sók bulevirtid által okozott szintemelkedésének hosszú távú (96 hétnél hosszabb) hatásai vonatkozásában nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók

A bulevirtid subcutan alkalmazandó injekció, ami az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatával jár, úgymint duzzanat, bőrpír, irritáció, viszketés, infekció, haematoma, kiütés, induratio és helyi fájdalom. Ezek a helyi reakciók nagyobb valószínűséggel alakulnak ki, ha az injekciót véletlenül rossz helyre adják, vagy ha az oldatot véletlenül a lágyszövetekbe fecskendezik.

Eosinophilia

Bulevirtid-kezelést kapó betegeknél gyakran megfigyelték az eosinophilszám emelkedését; nem tapasztaltak ehhez társuló klinikai következményeket, hepaticus mellékhatásokat vagy májműködéssel összefüggő, jelentős laboratóriumi eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a bulevirtid túladagolásával kapcsolatban. Túladagolás esetén a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket, szükség esetén pedig tüneti terápiát kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antivirális szerek, egyéb antivirális szerek. ATC kód: J05AX28

Hatásmechanizmus

A bulevirtid gátolja a HBV és HDV hepatocytákba történő bejutását azáltal, hogy kötődik az NTCP-hez és azt inaktíválja. Az NTCP az epesavas sók májtranszportere, egyben a HBV/HDV legfontosabb receptora, amelyen keresztül bejut a sejtekbe.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A bulevirtid klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú és két II. fázisú vizsgálatban értékelték. E vizsgálatokba krónikus HDV-fertőzésben és aktív hepatitisben szenvedő betegeket vontak be. Mindhárom vizsgálatba főként kaukázusi rasszba tartozó, elősorban HDV 1-es genotípussal rendelkező betegeket vontak be.

MYR301 vizsgálat

A 301-es vizsgálatban 150 krónikus HDV-fertőzött betegből 100-at randomizáltak azonnali, naponta egyszeri 2 mg bulevirtiddel történő kezelésre (N = 49), vagy 48 hétig tartó, késleltetett kezelésre (N = 51). A randomizálást a kompenzált cirrhosis megléte vagy hiánya alapján rétegezték.

Az azonnali kezelési csoportban lévő 49 beteg átlag életkora 44 év volt, 61%-uk férfi, 84%-uk fehér bőrű és 16%-uk ázsiai volt. A késleltetett kezelési csoportba tartozó 51 beteg átlag életkora 41 év volt; 51%-uk férfi, 78%-uk fehér bőrű és 22%-uk ázsiai volt. Mind a 100 betegnél HDV 1-es genotípusú fertőzés volt jelen.

A kiindulási jellemzők kiegyensúlyozottak voltak az azonnali és a késleltetett kezelési csoportokban. A kiinduláskor 2 mg bulevirtidet kapó betegek közül az átlagos HDV-RNS plazmaszint 5,1 log₁₀ NE/ml volt, az átlagos GPT- (ALAT)-szint 108 E/l, a betegek 47%-ának volt korábban

cirrrosis, és 53%-uk kapott korábban interferont. A vizsgálat során (a 48. hétig) ezen betegek 63%-a kapott egyidejűleg az alapbetegségként fennálló HBV-fertőzésre standard kezelésnek megfelelő terápiát: az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közül leggyakrabban a tenofovir-dizoproxil-fumarátot (TDF) vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítményeket (49%) és az entekavirt (14%) alkalmazták.

Az alábbi táblázat a 48. héten mért virológiai és biokémiai eredményeket mutatja a napi egyszeri 2 mg bulevirtiddal történő azonnali kezelés és a késleltetett kezelés esetén.

	48. hét ^a	
	Bulevirtid 2 mg (Azonnali kezelés) (N = 49)	Késleltetett kezelés (N = 51)
A kimutathatósági határérték alatti ^b vagy ≥ 2 log ₁₀ NE/ml értékkel csökkent HDV-RNS-szint és normalizálódott GPT- (ALAT)-szint ^c	45% ^d	2%
A kimutathatósági határérték alatti ^b vagy ≥ 2 log ₁₀ NE/ml értékkel csökkent HDV-RNS-szint és normalizálódott GPT- (ALAT)-szint ^c	71% ^e	4%
GPT (ALAT) normalizálódás ^c	51% ^e	12%

a. Az első végpont esetében a hiányzó értékeknek a kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzést (last observation carrying forward LOCF) használták, ha a COVID-19-hez kapcsolódott; egyébként a hiányzó = sikertelen elemzés.

b. < a mennyiségi meghatározás alsó határa (LLOQ, nem kimutatott célpont)

c. A normál tartományon belüli GPT (ALAT)-értékként definiált: orosz vizsgálóhelyek, ≤ 31 E/l nőknél és ≤ 41 E/l férfiaknál; minden más vizsgálóhely, ≤ 34 E/l nőknél és ≤ 49 E/l férfiaknál.

d. p-érték < 0,0001.

e. Nem multiplicitás kontrollált.

MYR202 vizsgálat

A MYR202 vizsgálatban 118 krónikus HDV-fertőzésben szenvedő és vírusreplikációt mutató beteg közül, akiket korábban interferonnal kezeltek, vagy az interferon-kezelés ellenjavallt volt számukra, illetve cirrhosisuk volt, 56 beteget randomizáltak 24 héten keresztül 2 mg bulevirtid + TDF-kezelésre (N = 28) vagy az önmagában alkalmazott TDF-re (N = 28). A 24. héten a bulevirtid 2 mg + TDF csoportban a betegek 21%-a ért el kombinált választ, 54%-uknál nem volt kimutatható a HDV-RNS (< kimutatási határ [limit of detection LOD], ahol az LOD 14 NE/ml volt) vagy ≥ 2 log₁₀ NE/ml-rel csökkent, és 43%-uknál normalizálódott a GPT- (ALAT)-szint. A 24. héten a TDF-csoportban egyetlen beteg sem ért el kombinált választ, 4%-uknál nem volt kimutatható a HDV-RNS vagy a HDV-RNS ≥ 2 log₁₀ NE/ml-rel csökkent, és 7%-uknál normalizálódott a GPT- (ALAT)-szint (a normál GPT- (ALAT)-szint meghatározása nők esetében ≤ 31 E/l, férfiak esetében ≤ 41 E/l volt).

MYR203 vizsgálat

A MYR203-as jelű vizsgálatban összesen 15 beteget kezeltek napi 2 mg bulevirtiddal, 48 héten keresztül. E korlátozott adathalmaz alapján a hatásossági és biztonságossági profilok nem különböztek lényegesen a 24 hétig kezelt betegektől. Két betegnél jelentkezett virológiai áttörés, ami valószínűleg a gyógyszeres kezelés be nem tartásával állt összefüggésben.

Immunogenitás

A bulevirtid képes gyógyszerellenes antitesteket (anti-drug-antibodies ADA) indukálni, amint azt a klinikai vizsgálatokban enzimhez kapcsolt immunvizsgálattal (ELISA) kimutatták. A MYR203-as és MYR301-es vizsgálatokban összesen 64 beteg volt alkalmas az ADA prevalenciájának értékelésére, akiket korábban 48 héten keresztül 2 mg bulevirtid-monoterápiával kezeltek; ezek közül 18 beteg (28,1%) ADA prevalenciája pozitív volt, közülük 3 beteg (4,7%) volt ADA-pozitív a kiindulásnál.

Nincs bizonyíték arra, hogy a bulevirtid farmakokinetikája, biztonságossága vagy hatásossága megváltozott volna ezeknél a betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Lásd 4.2 és 5.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A bulevirtid farmakokinetikai tulajdonságait intravénás és subcutan alkalmazást követően jellemezték. Magasabb dózisok alkalmazása esetén a bulevirtid-expozíció diszproporcionáltan növekedett, míg a látszólagos clearance és a látszólagos eloszlási térfogat csökkent.

Eloszlás

A becsült eloszlási térfogat kisebb mint a szervezet teljes víztérfogata. *In vitro* körülmények között a plazmafehérjékhez való kötődés magas, mivel a bulevirtid > 99%-a kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A bulevirtid esetén biotranszformációs vizsgálatot nem végeztek. A bulevirtid egy lineáris peptid, amely L-aminosavakból áll, és várhatóan kisebb peptidekké és önálló aminosavakká bomlik le. Aktív metabolitok képződése nem várható.

Az *in vitro* interakciós vizsgálatokban a bulevirtid nem gátolta a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 enzimeket.

In vitro nem figyelték meg a CYP1A2, a CYP2B6, illetve a CYP3A4 bulevirtid általi indukcióját.

Az *in vitro* vizsgálatok alapján klinikailag jelentős interakció nem várható a leggyakoribb efflux (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 és MATE2K), valamint felvevő transzporterek (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 és OCT2) vonatkozásában. Specifikus *in vitro* interakciót azonosítottak az organikus aniontranszporter polipeptidek – az OATP1B1 és az OATP1B3 – vonatkozásában 0,5 illetve 8,7 µM-os IC₅₀-értékek mellett.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél nem mutatták ki a bulevirtid kiválasztódását a vizeletben. A feltételezések szerint a célmolekulához (NTCP) való kötődés az elimináció fő útja. Többszörös adagolást követően az eloszlás és az elimináció is csökkent az első adag után becsült értékekhez képest. A 2 mg-os adag akkumulációs arányszáma a C_{max} és az AUC vonatkozásában hozzávetőlegesen kétszeres volt. A feltételezések szerint az egyensúlyi állapot az alkalmazás első heteiben bekövetkezik. A csúcskoncentráció elérése után a plazmaszint 4–7 órás felezési idővel (t_{1/2}) csökkent.

Egyéb különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A bulevirtiddal nem végeztek vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

A bulevirtiddal nem végeztek vizsgálatokat közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Idősek

A 65 évesnél idősebb betegek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Gyermekek és serdülők

A bulevirtid farmakokinetikáját gyermekeknél és serdülőknél klinikai vizsgálatban nem értékelték. A legalább 3 éves és legalább 10 kg testtömegű gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolási ajánlások a gyermekeknél és serdülőknél alkalmazandó bulevirtid-koncentrációnak a napi egyszeri 2 mg bulevirtiddal kezelt, HDV-fertőzött felnőtteknél megfigyelt koncentrációkhoz igazított

expozícióján alapulnak. A bulevirtid testtömegalapú adagolásának (lásd 4.2 pont) napi egyszeri, subcutan injekcióban adott szimulált egyensúlyi plazmaexpozíciója gyermekeknél és serdülőknél várhatóan a felnőtteknél alkalmazott napi egyszeri 2 mg bulevirtid subcutan injekcióhoz kapcsolódó biztonságos és hatásos expozíción belül van.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, és a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A készítmény jellegére és hatásmechanizmusára való tekintettel genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatot (pre- and post-natal development study, PPND) végeztek patkányokon, ami nem igazolt a bulevirtiddel kapcsolatos toxicitást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

vízmentes nátrium-karbonát
nátrium-hidrogén-karbonát
mannit
sósav (pH beállításához)
nátrium-hidroxid (pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldást követően felhasználásra kész állapotban a készítmény kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) 2 órán át bizonyított. Mikrobiológiai szempontból javasolt a készítményt azonnal felhasználni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Brómbutil vagy klórbutil gumidugóval és lepattintható kupakkal (műanyag koronggal ellátott alumínium) lezárt, színtelen injekciós üveg.

Egy doboz 30 db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszer használható fel, és a felesleges fel nem használt készítményt megfelelően meg kell semmisíteni. Injekcióhoz való steril vizet, fecskendőket (a beadandó dózisnak megfelelő beosztással), tűhegyeket és alkoholos törlőt biztosítani kell a beteg számára.

Használati utasítás

A bulevirtidet tartalmazó injekciós üveget röviddel az injekció beadása előtt kell kivenni a hűtőszekrényből, majd el kell távolítani a kék lepattintható kupakot. Az injekciós tűt csatlakoztatni kell az egyszer használatos fecskendő végére, majd 1 ml injekcióhoz való steril vizet kell felszívni a fecskendőbe. Ezt követően az injekcióhoz való steril vizet tartalmazó fecskendőn lévő tűt a gumidugón keresztül bele kell szúrni a bulevirtid injekciós üvegbe. Ekkor a fecskendőben lévő injekcióhoz való steril vizet be kell fecskendezni a bulevirtid injekciós üvegbe, majd a bulevirtid injekciós üveget óvatosan addig kell mozgatni, amíg átlátszó oldatot nem kapunk. A bulevirtid injekciós üvegből a beadandó dózishoz szükséges térfogatot fel kell szívni ugyanabba az injekciós tűvel ellátott fecskendőbe (lásd alábbi táblázat).

A bulevirtid beadásához szükséges adagok felszívandó térfogatai

Bulevirtid adag	A feloldott bulevirtidből felszívandó szükséges térfogat
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

Ezt követően az injekciós tűt el kell távolítani a fecskendőről. Ugyanehhez a fecskendőhöz egy subcutan injekcióhoz használatos tűt kell csatlakoztatni, majd az injekció beadása előtt az esetlegesen visszamaradt összes légbuborékot el kell távolítani a fecskendőből. A bulevirtid injekciós üveg tartalmát ezt követően subcutan kell beadni.

A gyógyszer és az alkalmazásához felhasznált anyagok, eszközök megsemmisítése

Minden használt eszközt és hulladékot az aktuális szabályozás szerint kell kezelni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1446/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. július 31.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

1. Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

2. Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

1. ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
2. ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

HEPCLUDEX 2 mg por oldatos injekcióhoz
bulevirtid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg bulevirtidet (acetát formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: vízmentes nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, mannit, sósav és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
30 db egyszer használatos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után bőr alatti alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1446/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

HEPCLUDEX

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

HEPCLUDEX 2 mg por oldatos injekcióhoz
bulevirtid
Feloldás után bőr alatti alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Hepcludex 2 mg por oldatos injekcióhoz bulevirtid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Hepcludex és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hepcludex alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Hepcludex-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hepcludex-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Az injekció beadási útmutatója, lépésről lépésre

Ha a Hepcludex-et gyermeke számára írták fel, vegye figyelembe, hogy a betegtájékoztatóban szereplő összes információ az Ön gyermekének szól (ebben az esetben tekintse úgy, hogy az „Ön” megszólítás helyett az „Ön gyermeke” értendő).

1. Milyen típusú gyógyszer a Hepcludex és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Hepcludex?

A Hepcludex hatóanyaga a bulevirtid, ami egy vírusellenes gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Hepcludex?

A Hepcludex a hosszan tartó (krónikus) hepatitisz-delta-vírus (HDV) által okozott fertőzés kezelésére szolgál, kompenzált májbetegségben (amikor a májműködés még megfelelő) szenvedő felnőtteknél, valamint 3 éves vagy annál idősebb, legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél.

A hepatitisz delta-vírus-fertőzés májgyulladást okoz.

Hogyan fejti ki hatását a Hepcludex?

A HDV a májsejtekben található egyik speciális fehérjét használja arra, hogy bejusson a sejtbe. Ennek a gyógyszernek a hatóanyaga – a bulevirtid – gátolja ezt a fehérjét, így megakadályozza, hogy a HDV bejusson a májsejtekbe. Ez csökkenti a HDV terjedését a májban és enyhíti a gyulladást.

2. Tudnivalók a Hepcludex alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Hepcludex-et:

1. ha allergiás a bulevirtidre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben nem biztos ebben, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ne hagyja abba a Hepcludex-kezelést mindaddig, amíg a kezelőorvosa ezt nem tanácsolja. A kezelés abbahagyása újraindíthatja a fertőzést, így súlyosbíthatja a betegségét.

A Hepcludex alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

1. Ha a mája nem működik elég jól – nem ismert, hogy a Hepcludex hogyan hat ilyen körülmények között. Ha a mája nem működik jól, a Hepcludex alkalmazása nem javasolt;
2. Ha korábban vesebetegsége volt, vagy a vizsgálatok azt mutatják, hogy veseproblémái vannak. A kezelés előtt és alatt kezelőorvosa vérvizsgálatok elvégzését rendelheti el annak ellenőrzésére, hogy hogyan működik a veséje;
3. Ha HIV-fertőzése vagy hepatitisz C-je van – nem ismert, hogy a Hepcludex hogyan hat ilyen körülmények között; kezelőorvosa vérvizsgálatok elvégzését rendelheti el a HIV- vagy a hepatitisz C-fertőzés állapotának ellenőrzésére;

Gyermekek és serdülők

3 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében a Hepcludex-kezelés nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Hepcludex

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek fokozhatják a Hepcludex mellékhatásait, így nem alkalmazhatók egyidejűleg, ezért tájékoztatnia kell a kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

1. ciklosporin, az immunrendszer elnyomására szolgáló gyógyszer;
2. ezetimib, a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgáló gyógyszer;
3. irbezartán, a magasvérnyomás-betegség és a szív- és érrendszeri betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer;
4. ritonavir, a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer;
5. szulfaszalazin, a reumatoid arthritis, kólitisz ulceróza és Crohn-betegség kezelésére szolgáló gyógyszer.

Egyidejű alkalmazás során egyes gyógyszerek növelhetik vagy csökkenthetik a Hepcludex hatásait.

Egyes esetekben lehet, hogy bizonyos vizsgálatokat kell elvégezni Önnél, vagy a kezelőorvosa esetleg változtat az adagon, illetve lehet, hogy rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát:

1. daganatellenes kezelések (például dazatinib, docetaxel, ibrutinib, paklitaxel);
2. allergia esetében alkalmazott antihisztamin gyógyszerek (például ebasztin, fexofenadin);
3. az immunrendszerre ható gyógyszerek (például everolimusz, szirolimusz, takrolimusz);
4. a hepatitisz C és a HIV kezelésére szolgáló gyógyszerek (például darunavir, glecaprevir, grazoprevir, indinavir, maravirok, paritaprevir, szakvinavir, szimeprevir, tipranavir, voxilaprevir);
5. a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (például glibenklamid, nateglinid, repaglinid);
6. a merevedési zavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (például avanafil, szildenafil, vardenafil);
7. a magasvérnyomás-betegség és szív- és érrendszeri betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek (például olmeztartán, telmizartán, valzartán);
8. sztatinok, a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgáló gyógyszerek (például

- atorvasztatin, fluvasztatin, lovasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin);
9. a pajzsmirigyproblémák kezelésére szolgáló pajzsmirigyhormonok;
 10. alfentanil, a súlyos fájdalom kezelésére szolgáló opioid gyógyszer;
 11. boszentán, a pulmonális artériás hipertónia kezelésére szolgáló gyógyszer;
 12. buszpiron, a szorongás kezelésére szolgáló gyógyszer;
 13. budezonid, az asztma és a krónikus obstruktív légúti betegség kezelésére szolgáló gyógyszer;
 14. konivaptán and tolvaptán, a hiponatrémia (alacsony nátriumszint) kezelésére szolgáló gyógyszer;
 15. darifenacin, a vizeletinkontinencia kezelésére szolgáló gyógyszer;
 16. dronedaron, a szívritmuszavarok kezelésére szolgáló szívgyógyszer;
 17. eletriptán, a migrénes fejfájások kezelésére szolgáló gyógyszer;
 18. eplerenon, a magasvérnyomás-betegség kezelésére szolgáló gyógyszer;
 19. ösztron-3-szulfát, menopauzában alkalmazott hormonkészítmény;
 20. felodipin és nifedipin, szívgyógyszerek;
 21. lomitapid, a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgáló gyógyszer;
 22. lurazidon és kvetiapin, a pszichiátriai rendellenességek kezelésére szolgáló antipszichotikumok;
 23. midazolám és triazolám, álmatlanság kezelésére és a műtétek során a fájdalom kiküszöbölésére (anesztézia) szolgáló gyógyszerek;
 24. naloxegol, a súlyos fájdalmakra alkalmazott opioid gyógyszerekkel kapcsolatos függőség kezelésére szolgáló gyógyszer;
 25. ticagrelor, a vérrögök kialakulását akadályozó véralvadást gátló.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa engedélye nélkül ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Fogamzóképes korú nők kizárólag hatékony fogamzásgátló módszer használata esetén alkalmazhatják ezt a gyógyszert.

Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy szoptathat-e a Hepcludex alkalmazásának ideje alatt.

Nem ismert, hogy a Hepcludex átjut-e az anyatejbe. Ezért a Hepcludex alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik-e fel, vagy a kezelést szakítják-e meg.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szédülés és fáradtság olyan mellékhatás, amely hátrányosan befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha bármilyen aggálya merül fel, forduljon kezelőorvosához.

A Hepcludex nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Hepcludex-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Adagolás

A Hepcludexet naponta egyszer kell beadni közvetlenül a bőr alá adott injekció formájában (szubkután injekció).

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni, hogyan kell elkészítenie és beadnia magának a Hepcludex-et. Ez a betegájékoztató tartalmazza a részletes útmutatót, amely az injekció beadásában nyújt segítséget (lásd 7. pont).

Ajánlott adagolás

A Hepcludex ajánlott adagja felnőtteknél naponta egyszer 2 mg.

A Hepcludex ajánlott adagja a legalább 3 éves és 18 évesnél fiatalabb betegeknél a testtömegtől függ, az alábbi táblázatban leírtak szerint.

Életkor/testtömeg	Adag	Befecskendezendő térfogat
Legalább 3 éves és legalább 35 kg testtömegű gyermekek	2 mg, naponta egyszer	1,0 ml
Legalább 3 éves és legalább 25 kg, de 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek	1,5 mg, naponta egyszer	0,75 ml
Legalább 3 éves és legalább 10 kg, de 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek	1 mg, naponta egyszer	0,5 ml

Kezelőorvosa megmondja, hogy mennyi ideig kell alkalmaznia a gyógyszert.

Ha az előírtnál több Hepcludex-et alkalmazott

Amennyiben úgy gondolja, hogy az előírtnál több Hepcludex-et alkalmazott, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni a Hepcludex-et

Ha kevesebb mint 4 óra telt el a kihagyott Hepcludex-adag óta, akkor a lehető leghamarabb pótolja az elmulasztott adagot, és a következőt a szokásos időben alkalmazza.

Ha több mint 4 óra telt el a kihagyott Hepcludex-adag óta, akkor **ne** alkalmazza az elmulasztott adagot. A következő adagot a következő napon, a szokásos időpontban alkalmazza. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha elmulasztott beadni egy adag Hepcludex-et.

Ha idő előtt abbahagyja a Hepcludex alkalmazását

Ha nem szeretné tovább alkalmazni a Hepcludex-et, a kezelés abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával. A kezelés abbahagyása újraaktiválhatja a fertőzést, így súlyosbíthatja a betegségét. Ha a kezelés abbahagyása után bármilyen változás következik be a tüneteiben, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a Hepcludex alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Az alábbi mellékhatás **nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- viszketés,
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók, többek között duzzanat, vörösség, irritáció, véraláfutás, viszketés, bőrkíütés, a bőr megkeményedése, fertőzés és helyi fájdalom.

Az alábbi mellékhatások **gyakoriak** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szédülés,
- hányinger,
- fáradtság,
- influenzaszerű megbetegedés,
- ízületi fájdalom.

Az alábbi mellékhatások **nem gyakoriak** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakciók, ideértve az anafilaxiás reakciót (hirtelen, életveszélyes allergiás reakció).

Az allergiás reakció tünetei lehetnek:

- nehézlégzés vagy zihálás,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma),
- bőrkiütés,
- a vérnyomás vagy a pulzus változása.

Az anafilaxiás reakció tünetei hasonlóak az allergiás reakció tüneteihez, de súlyosabbak, és azonnali orvosi ellátást igényelnek.

Vérvizsgálatokkal kimutatható eltérések:

- az epesavas sók szintjének megemelkedése a vérben (nagyon gyakori),
- a fehérvérsejtek (eozinofil sejtek) számának megemelkedése a vérben (gyakori).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Hepcludex-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

A hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha ez nem lehetséges, akkor a gyógyszer legfeljebb 25 °C-on, legfeljebb 2 órán át tárolható.

Semmilyen gyógyszert vagy használt injekciós tűt ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogyan kell biztonságosan ártalmatlanítani a gyógyszereket és használt injekciós tűket.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Hepcludex?

A készítmény hatóanyaga 2 mg bulevirtid. Injekciós üvegenként 2 mg bulevirtidnek megfelelő bulevirtid-acetátot tartalmaz.

Egyéb összetevők: vízmentes nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, mannit, sósav, nátrium-hidroxid.

Milyen a Hepcludex külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A bulevirtid por oldatos injekcióhoz formában és fehér vagy csaknem fehér színben kerül forgalomba.

30 egyszeri adagot tartalmaz dobozonként.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

7. Az injekció beadása lépcsőről lépésre – útmutató betegek/gondozók részére

A Hepcludex alkalmazása előtt olvassa el a betegtájékoztató 1–6 pontját.

A gyógyszerrel való otthoni kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell elkészíteni és befecskendezni a Hepcludex-et. Ez az útmutató azt mutatja be, hogyan készítse el és fecskendezze be a Hepcludex-et. Ha bármiben bizonytalan vagy kérdése lenne, esetleg további információra vagy segítségre van szüksége, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Szájon elegendő időt a Hepcludex gondos elkészítésére és befecskendezésére.

Ha a gyermeke számára írták fel a Hepcludex-et, és nem tudja beadni magának, kérjük, vegye figyelembe, hogy a Hepcludex beadására vonatkozó, az injekció beadása lépcsőről-lépésre című útmutatóban szereplő összes információ Önnek, vagyis a gyermek gondozójának szól.

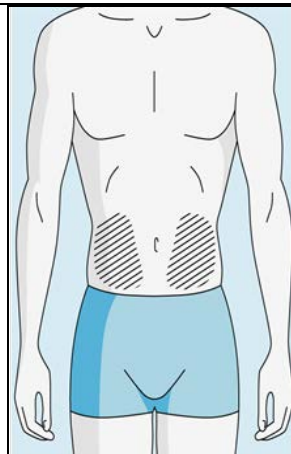
Gyermekek vagy serdülők csak egészségügyi szakembertől kapott oktatást követően és felnőtt gondozó felügyelete mellett adhatják be maguknak az injekciót.

Az injekció beadásának helye

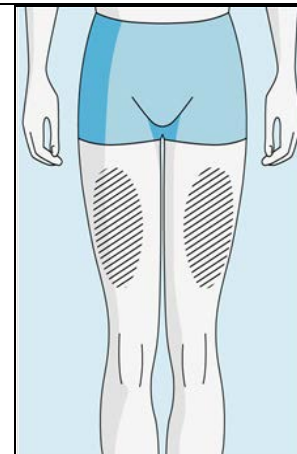
A legalkalmasabb helyek az injekció beadására a has és a combok felső része, ami a képeken látható. Az injekció beadási helyén kialakuló reakciók csökkentése érdekében rendszeresen váltogathatja a Hepcludex befecskendezésének helyét.

A Hepcludex-et **tilos beadni** az alábbi területekre: térd, lágyék, a farpofa alsó vagy belső része, közvetlenül egy vérér feletti terület, a köldök körül, hegszövetbe, véralfutásba, anyajegybe, műtéti hegbe, tetoválásba vagy égési sebekbe, illetve ahol az injekció beadási helyén reakció alakult ki.

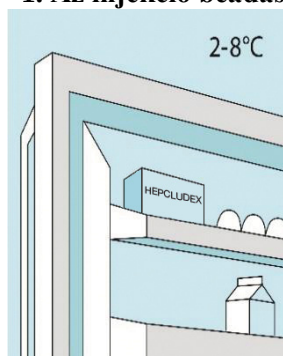
Has



A comb felső része

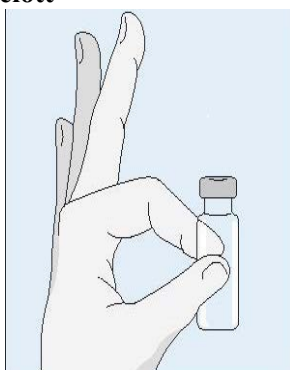


1. Az injekció beadása előtt



1A
Tárolás

A fénytől való védelem érdekében a Hepcludex injekciós üveget az eredeti csomagolásban, hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) kell tárolni.



1B
Az adag elkészítése

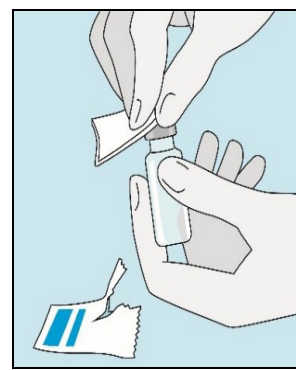
Az alábbi utasítások egyetlen adag feloldására vonatkoznak.



1C
Kézmosás

Alaposan mosson kezet szappanos vízzel, majd törölje szárazra egy tiszta törölközőben.

Ha a keze már tiszta, akkor **ne érintsen meg** semmit, csak a gyógyszereket, a használandó eszközöket és az injekció beadási helyét

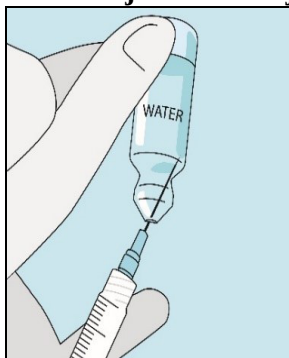


1D
Az injekciós üveg tetejének megtisztítása

Egy alkoholos törlőkendővel törölje meg az injekciós üveg tetejét és hagyja megszáradni.

Ha a tisztítást követően megérinti a gumi felső részt, akkor tisztítsa meg újra egy új alkoholos törlőkendővel.

2. Keverje össze az injekciót



2A
Szívjon fel steril vizet

Vegye elő a fecskendőt. Helyezze rá a hosszabb tűt.

Fontos! Lefelé nyomással és az óramutató járásával megegyező irányban történő csavarással győződjön meg róla, hogy a tűvédő kupakos tű szorosan rögzül.

Húzza le a műanyag tűvédő kupakot.

Nyissa fel az injekcióhoz való steril víz injekciós üvegét. Szűrje be a tűt a vizet tartalmazó injekciós üvegbe, és óvatosan fordítsa fejjel lefelé. Ügyeljen arra, hogy a tű hegye mindig a vízfelszín alatt maradjon, így megelőzheti, hogy légbuborékok jussanak a fecskendőbe.

Lassan húzza hátra a dugattyút, így 1,0 ml steril vizet szív fel a fecskendőbe. Óvatosan húzza ki a tűt és a fecskendőt az injekciós üvegből.



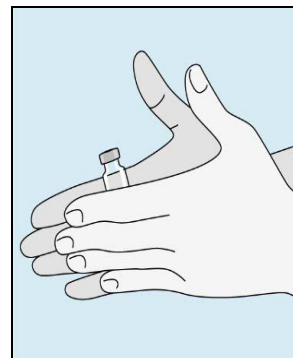
2B
Fecskendezzen steril vizet a porba

Lazítsa fel a port: ehhez finoman kocogtassa meg a Hepcludex-et tartalmazó injekciós üveget.

Hegyesszőgben szűrje bele az injekciós üvegbe a steril vizet tartalmazó injekciós fecskendő tűjét.

Lassan fecskendezze be a steril vizet, hogy az az injekciós üveg falán csorogjon a porba.

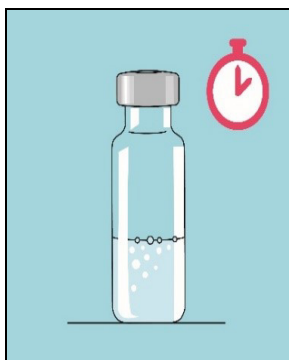
Vegye ki a tűt az injekciós üvegből, és tegye a fecskendőt és a tűt biztonságos helyre.



2C
Óvatosan keverje össze a Hepcludex-et

Az ujjbegyével 10 másodpercen keresztül finoman kocogtassa meg a Hepcludex-et tartalmazó injekciós üveget, hogy megkezdődjön a por feloldódása. A két tenyere között finoman görgesse az injekciós üveget, így alaposan összekeveri az oldatot. Ügyeljen arra, hogy a por ne tapadjon ki az injekciós üveg falára.

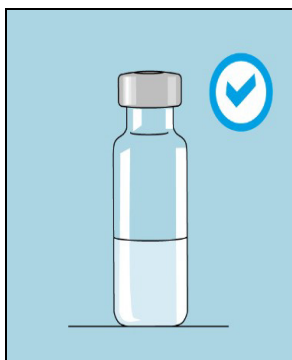
Fontos! Ne rázza az injekciós üveget! A rázás következtében a gyógyszer felhabzik, és sokkal hosszabb ideig tart a feloldódás.



2D
A Hepcludex
szemrevételezése

Ha megkezdődik a por oldódása, csak tegye félre és magától teljesen fel fog oldódni.

A kocogtatást követően az oldódás akár 3 percig is eltarthat.



2E
A Hepcludex készen áll a befecskendezésre

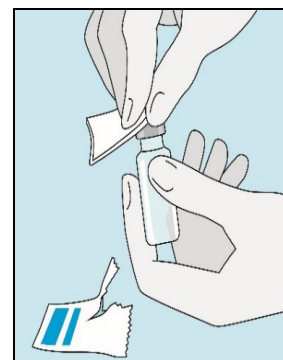
A teljes összekeverés után a Hepcludex-oldatnak átlátszónak kell lennie.

Fontos! A teljesen feloldódott Hepcludex átlátszó és nem habzik.

Ha az oldat sárgás színű vagy habzik, hagyja tovább oldódni. Ha buborékokat lát, finoman kocogtassa az injekciós üveget, amíg a buborékok el nem tűnnek.

Ha a (teljes) feloldást követően bármilyen részecskét lát az oldatban, azt az injekciós üveget ne használja. Keresse fel a kezelőorvosát vagy a gyógyszerészét, akitől az adott injekciós üveget kapta.

Az elkészített Hepcludex-et azonnal fel kell használni.

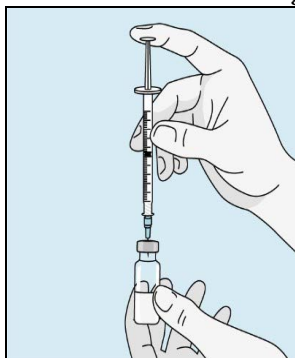


2F
Az injekciós üveg
tetejének
megtisztítása

Tisztítsa meg újra a Hepcludex-et tartalmazó injekciós üveg tetejét egy új alkoholos törülőkendő segítségével.

Hagyja megszáradni a levegőt.

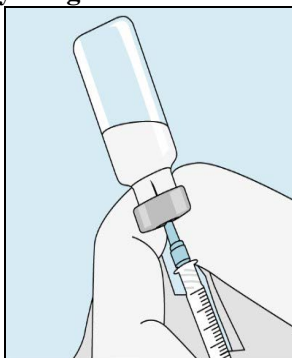
3. Fecskendezzen be egy adagot



3A
Szúrja be a tűt az injekciós üvegbe

Vegye elő a fecskendőt.

Szúrja be a tűt a folyékony Hepcludex-et tartalmazó injekciós üvegbe.



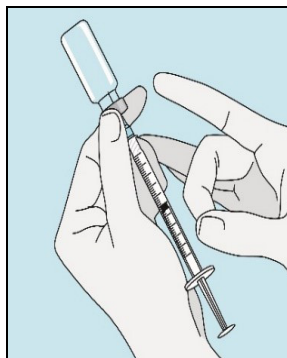
3B
Szívja fel a Hepcludex-et

Finoman fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget.

Ügyeljen arra, hogy a tű hegye mindig a Hepcludex-oldat felszíne alatt maradjon, így megelőzheti, hogy légbuborékok jussanak a fecskendőbe.

Ellenőrizze ismét a beadandó mennyiséget a betegájékoztató 3. pontjában található *Ajánlott adagolás* című táblázat segítségével.

Lassan húzza hátra a dugattyút, hogy a szükséges folyadékmennyiséget kapja.



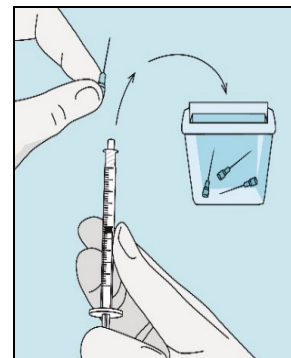
3C
Fejezze be a gyógyszer elkészítését

Finoman kocogtassa vagy pöccintse meg a fecskendőt és a dugattyút előre/hátra mozgatásával távolítsa el a felesleges levegőt és a buborékokat.

Annak érdekében, hogy ténylegesen a megfelelő mennyiségű Hepcludex legyen a fecskendőben, előfordulhat, hogy a fecskendőn lévő jelzésnél tovább kell húznia a dugattyút.

Óvatosan húzza ki a tűt és a fecskendőt az injekciós üvegből.

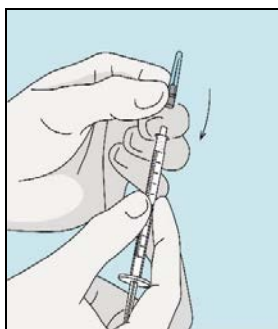
Fontos! Használat után dobja ki az injekciós üveget, beleértve a fel nem használt, felesleges folyadékot is.



3D
Cserélje le és dobja ki a tűt

Távolítsa el a hosszabb tűt a fecskendőről, majd helyezze a megfelelő hulladéktárolóba, úgy, hogy senki se sérülhessen meg.

Fontos! Ne tegye vissza a tűre a műanyag tűvédő kupakot.



3E
Csatlakoztassa az injekcióhoz való tűt

A rövidebb tűt helyezze a fecskendőre.

Fontos! Lefelé nyomással és az óramutató járásával megegyező irányban történő csavarással győződjön meg róla, hogy a tűvédő kupakos tű szorosan rögzül.

Húzza le a műanyag tűvédő kupakot.



3F
Válassza ki az injekció beadási helyét

Az injekciót ne ugyanoda adja be, ahová legutóbb.

Egy új alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg az injekció beadásának helyét.

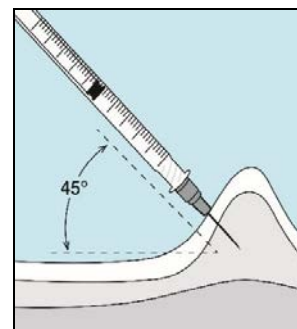
A tisztítást kezdje középen, majd lefelé nyomva, körkörös mozdulatokkal kifelé haladva tisztítsa meg a területet.

Fontos! Hagyja, hogy a terület a levegőn száradjon meg.



3G
Készítse elő az injekció beadási helyét

Csípje össze és tartsa meg a bőrt az injekció beadási helyén.



3H
Fecskendezze be a Hepcludex-et

A bőrt 45 fokos szögben szúrja át. A tű szinte teljesen be kell szúrni.

Lassan nyomja ütközésig a dugattyút, és fecskendezze be a Hepcludex-et.

Húzza ki a tűt a bőrből.

Távolítsa el a tűt a fecskendőről, majd helyezze a megfelelő hulladéktárolóba mindkettőt úgy, hogy senki se sérülhessen meg (lásd 3D ábra).