

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HEPCLUDEX 2 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur bulevirtīda acetātu, kas atbilst 2 mg bulevirtīda (bulevirtide).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Pulveris ir baltā vai gandrīz baltā krāsā.

Pēc sagatavošanas tiek iegūts šķīdums ar pH līmeni apmēram 9,0 un osmolalitāti apmēram 300 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hepcludex ir indicētas hroniska delta hepatīta vīrusa (*HDV- hepatic delta viruss*) infekcijas ārstēšanai pieaugušiem un pediatriem pacientiem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, ar pozitīvu HDV-RNS rādītāju plazmā (vai serumā) un ar kompensētu aknu slimību.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt tikai ārsts, kuram ir pieredze pacientu ar HDV infekciju ārstēšanā.

Devas

Bulevirtīdu ievada vienreiz dienā (ik pēc 24 stundām $\pm$ 4 stundām) ar zemādas injekciju, lietojot kā monoterapiju vai kopā ar nukleozīda/nukleotīda analogu esošas B hepatīta vīrusa (*HBV – hepatitis B virus*) infekcijas ārstēšanai.

Ieteicamā bulevirtīda deva pieaugušiem pacientiem ir 2 mg vienreiz dienā.

Ieteicamā bulevirtīda deva pediatriem pacientiem tiek aprēķināta, ņemot vērā ķermeņa masu, kā norādīts tabulā tālāk.

Devas pediatriem pacientiem, kuri lieto bulevirtīda 2 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai

Ķermeņa masa (kg)	Sagatavota bulevirtīda 2 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai devas (ml)	Bulevirtīda dienas deva

Ķermeņa masa (kg)	Sagatavota bulevirtīda 2 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai devas (ml)	Bulevirtīda dienas deva
No 10 kg līdz < 25 kg	0,5 ml	1 mg
No 25 kg līdz < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg un vairāk	1 ml	2 mg

Informāciju par lietošanu kopā ar nukleozīda/nukleotīda analogiem HBV infekcijas ārstēšanai skatīt 4.4. apakšpunktā.

Terapijas ilgums

Optimālais terapijas ilgums nav zināms. Terapija jāturpina tik ilgi, kamēr tā sniedz klīnisku ieguvumu.

Terapijas pārtraukšana jāapsver gadījumā, ja ir ilgstoša (6 mēnešus ilga) HBsAg serokonversija vai ir zudusi viroloģiskā un bioķīmiskā atbildes reakcija.

Aizmirstas devas

Ja injekcija ir izlaista un ir pagājušas mazāk nekā 4 stundas no plānotā injekcijas laika, injekcija jāveic pēc iespējas drīzāk. Nākamās injekcijas laiks netiks rēķināts no “glābšanas” injekcijas laika, bet saskaņā ar iepriekš noteikto injekciju grafiku. Tāpēc nākamajā dienā jāatgriežas pie ierastā lietošanas režīma noteiktajā laikā.

Ja injekcija ir aizmirsta un ir pagājušas vairāk nekā 4 stundas no plānotā injekcijas laika, izlaisto devu nedrīkst ievadīt.

Nākamā injekcija jāveic saskaņā ar parasto grafiku (injicējot parakstīto devu, nevis dubultu devu) noteiktajā laikā nākamajā dienā.

Ja kļūdas dēļ injekcija ir ievadīta vairāk nekā 4 stundas pēc iepļānotā laika, nākamajai lietošanas reizei jābūt tad, kad parasti (proti, saskaņā ar sākotnējo grafiku).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Nav pieejami dati par pacientiem pēc 65 gadu vecuma.

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti bulevirtīda pētījumi ar pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi.

Rūpīgi jāuzrauga nieru darbība. Ārstēšanas laikā var paaugstināties žults sāļu līmenis. Tā kā žults sāļi tiek izvadīti caur nierēm, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var būt lielāks žults sāļu līmeņa pieaugums.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc Čailda-Pjū-Tirkota (*Child-Pugh-Turcotte*) klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Nav noteikts bulevirtīda drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar dekompensētu cirozi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Klīniskajos pētījumos nav noteikts bulevirtīda lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Ieteicamā bulevirtīda deva pediātriskiem pacientiem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, ar kompensētu aknu slimību ir balstīta populācijas farmakokinētiskajā/farmakodinamiskajā modelēšanā un simulācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tikai subkutānai lietošanai. Bulevirtīdu var injicēt tādās vietās kā augšstilbā vai vēderā.

Pacienti, kuri paši sev ievada zāles, vai aprūpētāji, kuri ievada zāles, ir atbilstoši jāapmāca, lai mazinātu risku, ka radīsies reakcijas injekcijas vietā.

Pacientam vai aprūpētājam rūpīgi jāievēro “Injicēšanas pamācība soli pa solim”, kas atrodama zāļu kastītē.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

HDV un HBV genotips

HDV 1. genotips bija dominējošais klīnisko pētījumu populācijā. Nav zināms, vai HDV vai HBV genotips ietekmē bulevirtīda klīnisko efektivitāti.

Dekompensēta aknu slimība

Nav noteikta bulevirtīda farmakokinētika, drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar dekompensētu cirozi. Šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem ar dekompensētu aknu slimību.

Vienlaicīga HBV infekcija

Esošā HBV infekcija vienlaicīgi jāārstē saskaņā ar spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām. Bulevirtīda klīniskajā pētījumā MYR202 tika iekļauti tikai pacienti, kuriem bija aktīva hepatīta pazīmes, neskatoties uz ārstēšanu ar nukleozīda/nukleotīda analogu; kopā ar bulevirtīdu tika lietots tenofovīra disoproksila fumarāts. Ieteicams rūpīgi uzraudzīt HBV-DNS līmeni.

Hepatīta saasinājumi pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Bulevirtīda terapijas pārtraukšana var izraisīt HDV un HBV infekciju atkārtotu aktivizēšanos un hepatīta saasināšanos. Ja ārstēšana tiek pārtraukta, rūpīgi jāuzrauga aknu darbības testi, tostarp transamināžu līmenis, kā arī HBV DNS un HDV RNS vīrusu slodze.

Vienlaicīgas cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) un C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas

Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir arī HIV vai HCV (*HCV – hepatitis C virus*) infekcijas.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro apstākļos pierādīts, ka noteiktas zāles var inhibēt bulevirtīda mērķi, kas ir nātrija tauroholāta ko-transportvielas polipeptīds (NTCP). Šādas zāles (piemēram, sulfasalazīnu, irbesartānu, ezetimibu, ritonavīru un ciklosporīnu A) nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar bulevirtīdu.

Kā piesardzības pasākums, vienlaicīgi ar bulevirtīdu lietojot NTCP substrātus (piemēram, estrona-3 sulfātu, fluvastatīnu, atorvastatīnu, pitavastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu un vairogdziedzera hormonus), ir nepieciešama cieša klīniskā uzraudzība. Kad iespējams, jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas šo substrātu lietošanas.

In vitro apstākļos tika novērots, ka bulevirtīds inhibē OATP1B1/3 transportvielas, taču tikai $\geq 0,5 \mu\text{M}$ koncentrācijā, ko *in vivo* apstākļos sasniedz tikai pēc lielu bulevirtīda devu ievadīšanas (10 mg subkutāni). Šo konstatējumu klīniskā nozīme nav zināma. Kā piesardzības pasākums, vienlaicīgi ar bulevirtīdu lietojot OATP1B1/3 substrātus (piemēram, atorvastatīnu, bosentānu, docetakselu, feksofenadīnu, glekaprevīru, gliburīdu (glibenklamīdu), grazoprevīru, nateglinīdu, paklitakselu, paritaprevīru, pitavastatīnu, pravastatīnu, repaglinīdu, rosuvastatīnu, simeprevīru, simvastatīnu, olmesartānu, telmisartānu, valsartānu, voksilaprevīru), ir nepieciešama cieša klīniskā uzraudzība. Kad iespējams, jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas šo substrātu lietošanas.

Klīniskajos pētījumos ar veselām personām tenofovīra un bulevirtīda vienlaicīga lietošana neradīja nekādu ietekmi uz tenofovīra farmakokinētiku.

In vitro apstākļos netika novērots, ka bulevirtīds izraisītu CYP inhibīciju klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Taču klīniskajā pētījumā tika novērots, ka daļējā $\text{AUC}_{2-4 \text{ h}}$ vidējā ģeometriskā vērtība vienlaicīgi lietotam midazolāmam (CYP3A4 substrāts) pieauga par aptuveni 40 % kombinācijā ar lielām bulevirtīda (10 mg) un tenofovīra (245 mg) devām, savukārt atsevišķi lietota tenofovīra gadījumā šādu ietekmi uz midazolāma $\text{AUC}_{2-4 \text{ h}}$ nekonstatēja. Kā piesardzības pasākums, vienlaicīgi ar bulevirtīdu lietojot zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kas ir uzņēmīgi CYP3A4 substrāti (piemēram, ciklosporīns, karbamazepīns, simvastatīns, sirolīms un takrolīms), nepieciešama cieša klīniskā uzraudzība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par bulevirtīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti.

Piesardzības nolūkos vēlams izvairīties no bulevirtīda lietošanas grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bulevirtīds izdalās cilvēka pienā. Tāpēc lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanu/atturēties no ārstēšanas ar bulevirtīdu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par bulevirtīda ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem netika novērots, ka bulevirtīds ietekmētu dzīvnieku tēviņu vai mātīšu pārošanos un fertilitāti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Šīs zāles minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ir ziņots par reiboni bulevirtīda terapijas laikā. (Skatīt 4.8. apakšpunktu.)

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir žults sāļu līmeņa paaugstināšanās (ļoti bieži), galvassāpes (ļoti bieži), nieze (ļoti bieži) un reakcijas injekcijas vietā (ļoti bieži). Žults sāļu līmeņa paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska un atgriezeniska, pārtraucot ārstēšanu.

Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ir hepatīta saasināšanās pēc bulevirtīda terapijas pārtraukšanas, kas, iespējams, saistīta ar viroloģisko atsienas efektu pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Informācija par tālākminētajām nevēlamajām blakusparādībām balstīta uz apkopotiem klīnisko pētījumu datiem par pieaugušajiem un pēcreģistrācijas pieredzes.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un pēc to sastopamības biežuma. Biežuma pakāpes tiek definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Eozinofīlija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	Paaugstināta jutība, ieskaitot anafilaktisku reakciju ^a
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Reibonis
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	Slikta dūša
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Paaugstināts kopējais žults sāļu līmenis
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Ļoti bieži	Nieze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži	Artralģija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā ^b
Bieži	Nogurums
Bieži	Gripai līdzīga saslimšana

a Par nevēlamo blakusparādību ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

b Ietver eritēmu injekcijas vietā, reakciju injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, indurāciju injekcijas vietā, pietūkumu injekcijas vietā, izsitumus injekcijas vietā, hematomu injekcijas vietā, niezi injekcijas vietā un dermatītu injekcijas vietā

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināts kopējais žults sāļu līmenis

Bulevirtīda klīniskajos pētījumos ļoti bieži novēroja asimptomātisku žults sāļu līmeņa paaugstināšanos, kas saistīta ar bulevirtīda darbības mehānismu; žults sāļu līmeņa paaugstināšanās izzuda, pārtraucot ārstēšanu ar bulevirtīdu.

Tā kā žults sāļi tiek izvadīti caur nierēm, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var būt izteiktāks žults sāļu līmeņa pieaugums.

Nav pieejami dati par šādas bulevirtīda izraisītās žults sāļu līmeņa paaugstināšanās ilgtermiņa ietekmi (> 96 nedēļas).

Reakcijas injekcijas vietā

Bulevirtīdu paredzēts subkutānai injekcijai, kas saistīta ar reakciju risku injekcijas vietā, tostarp pietūkumu, apsārtumu, kairinājumu, niezi, infekciju, hematomu, izsitumiem, indurāciju un lokālām sāpēm. Šīs lokālās reakcijas, visticamāk, var rasties, ja injekcija nejauši tiek izdarīta nepareizā vietā vai šķīdums nejauši tiek ievadīts mīkstajos audos.

Eozinofīlija

Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar bulevirtīdu, bieži novēroja eozinofilo leukocītu skaita pieaugumu; tas neizraisīja klīniskas sekas, ar aknām saistītas nevēlamas blakusparādības vai būtiskas novirzes aknu darbības laboratoriskajos rādītājos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9 Pārdozēšana

Nav datu par bulevirtīda pārdozēšanu cilvēkiem. Pārdozēšanas gadījumā jāvēro, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes, un pēc vajadzības jānodrošina standarta uzturošā terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, citi pretvīrusu līdzekļi. ATĶ kods: J05AX28

Darbības mehānisms

Bulevirtīds bloķē HBV un HDV iekļūvi hepatocītos, piesaistoties NTCP, kas ir žults sāļu transportviela aknās un nozīmīgs HBV/HDV ieejas receptors, un deaktivizējot to.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Bulevirtīda klīnisko efektivitāti un drošumu pētīja vienā 3. fāzes pētījumā un divos 2. fāzes pētījumos. Tajos tika iekļauti pacienti ar hronisku HDV infekciju un aktīvu hepatītu. Šajos trīs pētījumos pārsvarā bija baltās rases pacienti un dominēja HDV 1. genotips.

MYR301 pētījums

301. pētījumā 100 no 150 pacientiem ar hronisku HDV infekciju tika randomizēti tūlītējai ārstēšanai ar 2 mg bulevirtīda vienu reizi dienā (N = 49) vai 48 nedēļas atliktai ārstēšanai (N = 51). Randomizācija tika stratificēta, ņemot vērā kompensētas cirozes esamību vai neesamību.

No 49 pacientiem tūlītējās terapijas grupā vidējais vecums bija 44 gadi; 61% bija vīrieši, 84% bija baltās rases pārstāvji, bet 16% bija aziāti. 51 pacientam atliktās ārstēšanas grupā vidējais vecums bija 41 gads; 51% bija vīrieši, 78% bija baltās rases pārstāvji un 22% bija aziāti. Visiem 100 pacientiem bija infekcija ar 1. genotipa HDV.

Sākotnējie raksturlielumi tika līdzsvaroti starp tūlītējās un atliktās ārstēšanas grupām. No pacientiem, kuri sākotnēji saņēma 2 mg bulevirtīda, vidējā HDV RNS plazmā bija 5,1 log₁₀ SV/ml, vidējais ALAT bija 108 V/l, 47% pacientu bija ciroze anamnēzē un 53% bija saņēmuši interferonu. Pētījuma laikā (līdz 48. nedēļai) 63% šo pacientu saņēma vienlaicīgu ārstēšanu atbilstoši viņu HBV infekcijas standarta ārstēšanai: visbiežāk vienlaikus lietotās zāles bija tenofovīra dizoproksila fumarātu saturošas vai tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles (49%) un entekavīrs (14%).

Zemāk esošajā tabulā norādīti virusoloģiskie un bioķīmiskie rezultāti tūlītējai ārstēšanai ar bulevirtīdu 2 mg vienu reizi dienā un atliktai ārstēšanai 48. nedēļā.

	48. nedēļa ^a	
	Bulevirtīds 2 mg (tūlītēja ārstēšana) (N = 49)	Atlikta ārstēšana (N = 51)
Nenosakāma ^b HDV RNS vai HDV RNS samazināšanās par $\geq 2 \log_{10}$ SV/ml un ALAT normalizācija ^c	45% ^d	2%
Nenosakāma ^b HDV RNS vai HDV RNS samazināšanās par $\geq 2 \log_{10}$ SV/ml	71% ^e	4%
ALAT normalizēšanās ^c	51% ^e	12%

- a. Attiecībā uz pirmā mērķa kritērija trūkstošajām vērtībām tika izmantots pēdējais pārnestais novērojums (*the last observation carrying forward*, LOCF), ja tas saistīts ar Covid-19; pretējā gadījumā, trūkums = kļūme; attiecībā uz otro un trešo mērķa kritēriju, trūkums = kļūme.
- b. < kvantifikācijas apakšējā robeža (*lower limit of quantification*, LLOQ) (mērķis nav noteikts).
- c. Definēta kā ALAT vērtība normālā diapazonā: Krievijas pētījuma centri, ≤ 31 V/l sievietēm un ≤ 41 V/l vīriešiem; visi pārējie pētījuma centri, ≤ 34 V/l sievietēm un ≤ 49 V/l vīriešiem.
- d. p vērtība < 0,0001.
- e. Netiek kontrolēta multiplicitāte.

MYR202 pētījums Pētījumā MYR202 56 no 118 pacientiem ar hronisku HDV infekciju un nepārtrauktu vīrusu replikāciju, kas bija saņēmuši interferonu un kuriem bija interferona lietošanas kontrindikācija vai bija konstatēta ciroze, tika randomizēti, lai 24 nedēļas saņemtu bulevirtīdu 2 mg + TDF (N = 28) vai tikai TDF (N = 28). 24. nedēļā 21% pacientu bulevirtīda 2 mg + TDF grupā sasniedza kombinētu atbildes reakciju, 54% sasniedza nenosakāmu HDV RNS (definēta kā < noteikšanas robeža [*limit of detection*, LOD], kur LOD bija 14 SV/ml) vai samazināšanos par $\geq 2 \log_{10}$ SV/ml, bet 43% sasniedza ALAT normalizēšanos. 24. nedēļā neviens TDF grupas pacients nesasniedza kombinētu atbildes reakciju, 4% sasniedza nenosakāmu HDV RNS vai HDV RNS samazināšanos par $\geq 2 \log_{10}$ SV/ml un 7% sasniedza ALAT normalizēšanos (normāls ALAT tika definēts kā ≤ 31 V/l sievietēm un ≤ 41 V/l vīriešiem).

MYR203 pētījums

Pētījumā MYR203 kopumā 15 pacientus 48 nedēļas ārstēja ar bulevirtīda 2 mg devu vienreiz dienā. Šajā ierobežotajā datu kopā efektivitātes un drošuma profili būtiski neatšķīrās no pacientiem, kurus ārstēja 24 nedēļas. Diviem pacientiem radās viroloģisks uzliesmojums, kas, iespējams, saistīts ar zāļu lietošanas režīma neievērošanu.

Imūngenitāte

Bulevirtīds var ierosināt antivielas pret zālēm (*antidrug antibodies*, ADA), kā konstatēts klīniskajos pētījumos, izmantojot enzīmu imūnsorbenta testu (ELISA). Pētījumos MYR203 un MYR301 kopumā 64 pacienti, kuri 48 nedēļas tika ārstēti ar 2 mg bulevirtīda monoterapiju, bija piemēroti, lai novērtētu ADA izplatību; 18 no šiem pacientiem (28,1%) bija pozitīvi ADA izplatības rādītāji, no kuriem 3 pacientiem (4,7%) sākotnēji bija pozitīvi ADA rādītāji.

Nav pierādījumu, ka šiem pacientiem būtu ietekmētas bulevirtīda farmakokinētiskās īpašības, drošums vai efektivitāte.

Pediātriskā populācija

Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Bulevirtīda farmakokinētiskās īpašības tika raksturotas pēc intravenozas un subkutānas ievadīšanas. Ar lielākām devām bulevirtīda iedarbības līmenis neproporcionāli pieauga, bet acīmredzamais klīrenss un acīmredzamais izkļādes tilpums samazinājās.

Izkliede

Aprēķinātais izklijes tilpums ir mazāks par kopējo šķidruma daudzumu organismā. *In vitro* apstākļos ir augsta saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām, un > 99 % bulevirtīda piesaistās plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Nav veikti biotransformācijas pētījumi ar bulevirtīdu. Bulevirtīds ir lineārs peptīds, kas sastāv no L-aminoskābēm, un paredzams, ka tas sašķelsies mazākos peptīdos un atsevišķās aminoskābēs. Paredzams, ka aktīvu metabolītu nebūs.

Pamatojoties uz *in vitro* mijiedarbības pētījumu rezultātiem, bulevirtīds neinhibēja CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4.

In vitro apstākļos netika novērota CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 indukcija.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, nav gaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar plašāk sastopamām izplūdes transportvielām (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 un MATE2K) un saistīšanās transportvielām (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 un OCT2). Tika konstatēta specifiska *in vitro* mijiedarbība ar organiskiem anjonus transportējošiem polipeptīdiem OATP1B1 un OATP1B3 ar IC₅₀ vērtību attiecīgi 0,5 un 8,7 μM.

Eliminācija

Veseliem brīvprātīgajiem nekonstatēja bulevirtīda izvadīšanu urīnā. Tiek pieņemts, ka eliminācijas galvenokārt notiek ar saistīšanos pie mērķa (NTCP). Gan izklijede, gan eliminācija pēc vairāku devu lietošanas bija samazināta, salīdzinot ar aplēstajām vērtībām pēc pirmās devas. C_{maks} un AUC akumulācijas koeficienti 2 mg devai bija aptuveni divkārtā. Tiek uzskatīts, ka stabils stāvoklis tiek sasniegts pirmo lietošanas nedēļu laikā. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas līmenis plazmā samazinājās ar eliminācijas pusperiodu (t_{1/2}) no 4-7 stundām.

Citas īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti bulevirtīda pētījumi ar pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti bulevirtīda pētījumi ar pacientiem, kuriem ir vidēji smagi un smagi aknu darbības traucējumi.

Gados vecāki cilvēki

Nav pieejami dati par pacientiem pēc 65 gadu vecuma.

Pediatrikā populācija

Klīniskajos pētījumos nav noteikta bulevirtīda farmakokinētika pediatrikiem pacientiem. Ieteicamās devas pediatrikiem pacientiem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, tiek aprēķinātas, balstoties uz iedarbību, bulevirtīda koncentrācija tiek pielāgota koncentrācijām pieaugušajiem ar HDV infekciju, kuri tiek ārstēti ar bulevirtīdu 2 mg vienreiz dienā. Tiek prognozēts, ka pediatrikiem pacientiem, lietojot uz ķermeņa masu balstītu bulevirtīda devu (skatīt 4.2. apakšpunktu) vienreiz dienā subkutānas injekcijas veidā, modelētā līdzsvara stāvokļa plazmas iedarbība būs drošas un efektīvas iedarbības robežās, kas saistīta ar 2 mg bulevirtīda vienreiz dienā veiktu subkutānu injekciju pieaugušajiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienreizējas un atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Zāļu rakstura un darbības mehānisma dēļ genotoksicitātes un kancerogenitātes pētījumi netika veikti.

Veiktā prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā (*PPND – pre- and post-natal development*) ar žurkām netika konstatēta ar bulevirtīdu saistīta toksicitāte.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija karbonāts, bezūdens
Nātrija hidroģēnkarbonāts
Mannīts
Sālsskābe (pH korekcijai)
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc sagatavošanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 2 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Mikrobioloģisku apsvērumu dēļ zāles ieteicams izlietot nekavējoties.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C). Lai pasargātu no gaismas, uzglabāt flakonus ārējā kastītē.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaina stikla flakons ar brombutilgumijas vai hlorbutilgumijas aizbāzni, pārklāts ar noplēšamu vāciņu (no alumīnija ar plastmasas disku).

Iepakojumā 30 flakoni.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotais zāļu daudzums ir atbilstoši jāutilizē. Pacientam jānodrošina sterils ūdens injekcijām, šļirces (ar vajadzīgajām iedaļām atbilstoši ievadāmajai devai), adatu uzgaļi un spirta salvetes.

Norādījumi par lietošanu

Īsi pirms lietošanas no ledusskapja jāizņem bulevirtīda flakons un tam jānoņem zilais noplēšamais vāciņš. Jāpaņem vienreiz lietojama šļirce un šļirces galā jāuzliek adatas uzgalis, lai šļircē ievilkto 1 ml sterila ūdens injekcijām. Šļirces adatu ar šļirci, kurā ievilkts sterila ūdens injekcijām, ievada bulevirtīda flakonā caur gumijas aizbāzni. Pēc tam šļircē esošo sterilo ūdeni injekcijām injicē bulevirtīda flakonā un flakonu uzmanīgi virpina, līdz iegūts dzidrs šķīdums. Ievadāmajai devai

nepieciešamo saturu no bulevirtīda flakona atkal ievēl tajā pašā šļircē ar adatas uzgali (skatīt tabulu tālāk).

Bulevirtīda ievadīšanai nepieciešamie ievēlcamie devu tilpumi

Bulevirtīda deva	Nepieciešamais ievēlcamais sagatavotā bulevirtīda tilpums
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

Pēc tam adatas uzgali atvieno no šļirces. Šai šļircei piestiprina adatasuzgali zemādas injekcijām un pirms injekcijas no šļirces izvada palikušos gaisa burbuļus. Pēc tam bulevirtīda flakona saturu ievada ar zemādas injekciju.

Zāļu un palīgpiederumu likvidēšana

Ar visiem piederumiem/atkritumiem jāīkkojas atbilstoši spēkā esošajiem noteikumiem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1446/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 31. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 17. jūlijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

1. Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

2. Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

1. pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
2. ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HEPCLUDEX 2 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
bulevirtide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 2 mg bulevirtīda (acetāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrijs karbonāts, nātrijs hidroģēnkarbonāts, mannīts, sālskābe un nātrijs hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
30 vienreizējās lietošanas flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai pēc sagatavošanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Lai pasargātu no gaismas, uzglabāt flakonus ārējā kastītē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1446/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

HEPCLUDEX

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

HEPCLUDEX 2 mg pulveris injekcijām
bulevirtide
Subkutānai lietošanai pēc sagatavošanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 mg

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hepcludex 2 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai bulevirtide

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Hepcludex* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Hepcludex* lietošanas
3. Kā lietot *Hepcludex*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Hepcludex*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Injicēšanas pamācība soli pa solim

Ja *Hepcludex* ir parakstītas Jūsu bērnam, lūdzu, ņemiet vērā, ka visa šajā lietošanas instrukcijā sniegtā informācija attiecas uz Jūsu bērnu (šādā gadījumā, lasot instrukciju, aizstājiet vārdu “Jūs” ar “Jūsu bērns”).

1. Kas ir *Hepcludex* un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir *Hepcludex*

Hepcludex satur aktīvo vielu bulevirtīdu, kas ir pretvīrusu zāles.

Kādam nolūkam *Hepcludex* lieto

Hepcludex lieto, lai ārstētu ilgstošu (hronisku) delta hepatīta vīrusa (HDV) infekciju pieaugušajiem un bērniem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, ar kompensētu aknu slimību (kad aknu darbība joprojām ir pietiekami laba).

Delta hepatīta vīrusa infekcija izraisa aknu iekaisumu.

Kā *Hepcludex* darbojas

HDV izmanto īpašu aknu šūnās esošu olbaltumvielu, lai iekļūtu šūnās. Šo zāļu aktīvā sastāvdaļa bulevirtīds bloķē šo olbaltumvielu un tādējādi neļauj HDV iekļūt aknu šūnās. Tas samazina HDV izplatīšanos aknās un mazina iekaisumu.

2. Kas Jums jāzina pirms *Hepcludex* lietošanas

Nelietojiet *Hepcludex* šādos gadījumos:

1. ja Jums ir alerģija pret bulevirtīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja Jums ir šaubas, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nepārtrauciet *Hepcludex* lietošanu, ja vien ārsts nav to Jums noteicis. Pārtraucot ārstēšanu, var atkal aktivizēties infekcija un pasliktināties slimības stāvoklis.

Pirms *Hepcludex* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

1. ja Jums nav pietiekami laba aknu darbība – nav zināms, cik *Hepcludex* ir iedarbīgas šādos apstākļos; ja Jums ir aknu darbības traucējumi, nav ieteicams lietot *Hepcludex*;
2. ja Jums ir nieru slimība vai analīzēs konstatēti nieru darbības traucējumi. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts var norīkot Jūs uz asins analīzēm, lai pārbaudītu Jūsu nieru darbību;
3. ja Jums ir HIV infekcija vai C hepatīts – nav zināms, cik *Hepcludex* ir iedarbīgas šādos apstākļos; ārsts var Jūs norīkot uz asins analīzēm, lai pārbaudītu HIV vai C hepatīta infekcijas stāvokli.

Bērni un pusaudži

Bērnus, kuri jaunāki par 3 gadiem vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg, nedrīkst ārstēt ar *Hepcludex*.

Citas zāles un *Hepcludex*

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var pastiprināt *Hepcludex* izraisītās blakusparādības, un tās nevajadzētu lietot vienlaicīgi. Tāpēc Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

1. ciklosporīns – zāles, kas nomāc imūnsistēmu;
2. ezetimībs, ko lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni asinīs;
3. irbesartāns, ko lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu un sirds slimības;
4. ritonavīrs, ko lieto, lai ārstētu HIV infekciju;
5. sulfasalazīns, ko lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu, čūlaino kolītu un Krona slimību.

Dažu zāļu vienlaicīga lietošana var pastiprināt vai samazināt *Hepcludex* iedarbību. Dažos gadījumos Jums var būt jāveic noteiktas pārbaudes vai ārstam var būt jāmaina devas, vai regulāri Jūs jāuzrauga. Tās ir šādas zāles:

1. pretvēža zāles (piemēram, dasatinībs, docetaksels, ibrutinībs, paklitaksels);
2. antihistamīni – zāles alerģijas ārstēšanai (piemēram, ebastīns, feksofenadīns);
3. zāles, kas iedarbojas uz imūnsistēmu (piemēram, everolīms, sirolīms, takrolīms);
4. zāles C hepatīta un HIV ārstēšanai (piemēram, darunavīrs, glekaprevīrs, grazoprevīrs, indinavīrs, maraviroks, paritaprevīrs, sahinavīrs, simeprevīrs, tipranavīrs, voksilaprevīrs);
5. zāles cukura diabēta ārstēšanai (piemēram, glibenklamīds, nateglinīds, repaglinīds);
6. zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piemēram, avanafils, sildenafilis, vardenafils);
7. zāles augsta asinsspiediena un sirds slimību ārstēšanai (piemēram, olmesartāns, telmisartāns, valsartāns);
8. statīni – zāles pret augstu holesterīna līmeni asinīs (piemēram, atorvastatīns, fluvastatīns, lovastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns);
9. vairogdziedzera hormoni, ko lieto vairogdziedzera darbības traucējumu ārstēšanai;
10. alfentanils – opioīdu klases zāles, ko lieto spēcīgu sāpju ārstēšanai;
11. bosentāns, ko lieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai;
12. buspīrons – zāles trauksmes ārstēšanai;
13. budezonīds, ko lieto astmas un hroniskas obstruktīvas plaušu slimības ārstēšanai;
14. konivaptāns un tolvaptāns, ko lieto hiponatrēmijas (zema nātrija līmeņa) ārstēšanai;
15. darifenacīns, ko lieto urīna nesaturēšanas ārstēšanai;
16. dronedarons – sirds zāles aritmiju ārstēšanai;
17. eletriptāns, ko lieto migrēnas galvassāpju ārstēšanai;
18. eplerenons, ko lieto augsta asinsspiediena pazemināšanai;
19. estrona-3 sulfāts – hormonu zāles lietošanai menopauzes laikā;

20. felodipīns un nisoldipīns – sirds zāles;
21. lomitapīds, ko lieto pret augstu holesterīna līmeni asinīs;
22. lurazidons un kvetiapīns – antipsihotiskas zāles psihisko traucējumu ārstēšanai;
23. midazolāms un triazolāms – zāles bezmiega (nespējas iemigt) ārstēšanai un anestēzijai (atsāpināšanai ķirurģiskās procedūrās);
24. naloksegols, ko lieto, lai ārstētu atkarību no opioīdu medikamentiem, ko izmanto spēcīgu sāpju mazināšanai;
25. tikagrelors – antikoagulants, kas novērš asins recekļu veidošanos.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja vien ārsts nav to Jums īpaši noteicis.

Ja esat sievietē reproduktīvajā vecumā, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja neizmantojat iedarbīgu kontracepcijas metodi.

Konsultējieties ar ārstu, lai izlemtu, vai Jums vajadzētu barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat *Hepcludex*. Nav zināms, vai *Hepcludex* var nokļūt mātes pienā. Tāpēc jāpieņem lēmums, vai pārtraukt krūts barošanu vai arī pārtraukt *Hepcludex* lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tādas blakusparādības kā reibonis un nogurums var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, konsultējieties ar ārstu.

***Hepcludex* satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot *Hepcludex*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Deva

Hepcludex ir jālieto vienreiz dienā, injicējot tieši zem ādas (ar zemādas injekciju).

Ārsts un medmāsa Jums parādīs, kā sagatavoties *Hepcludex* injicēšanai un injicēt zāles. Šajā lietošanas instrukcijā ir iekļauta injicēšanas pamācība soli pa solim, kas palīdzēs Jums injicēt zāles (skatīt 7. punktu).

Ieteicamā deva

Ieteicamā *Hepcludex* deva pieaugušajiem ir 2 mg vienreiz dienā.

Ieteicamā *Hepcludex* deva pacientiem, kuri ir vecumā no 3 līdz mazāk nekā 18 gadiem, ir atkarīga no ķermeņa masas, kā norādīts tabulā tālāk.

Vecums/ķermeņa masa	Deva	Injicējamais daudzums
Vismaz 3 gadus veci bērni ar ķermeņa masu vismaz 35 kg	2 mg vienreiz dienā	1,0 ml
Vismaz 3 gadus veci bērni ar ķermeņa masu vismaz 25 kg, bet mazāk par 35 kg	1,5 mg vienreiz dienā	0,75 ml
Vismaz 3 gadus veci bērni ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, bet mazāk par 25 kg	1 mg vienreiz dienā	0,5 ml

Ārsts pastāstīs, cik ilgi Jums jālieto šīs zāles.

Ja esat lietojis *Hepcludex* vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis vairāk zāles nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot *Hepcludex*

Ja ir pagājušas mazāk nekā 4 stundas kopš izlaistās *Hepcludex* devas, injicējiet izlaisto devu pēc iespējas drīzāk un nākamo ieplānoto devu ievadiet ierastajā laikā.

Ja pagājušas vairāk nekā 4 stundas kopš izlaistās *Hepcludex* devas, **neinjicējiet** izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu nākamajā dienā parastajā laikā. Nedubultojiet devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Pastāstiet ārstam, ja aizmirsāt injicēt *Hepcludex* devu.

Ja pārtraucat lietot *Hepcludex*

Ja vairs nevēlaties lietot *Hepcludex*, konsultējieties ar ārstu pirms ārstēšanas pārtraukšanas. Pārtraucot ārstēšanu, var atkal aktivizēties infekcija un pasliktināties slimības stāvoklis. Ja pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums ir izmaiņas simptomos, nekavējoties informējiet ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par *Hepcludex* lietošanu, jautāiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no blakusparādībām vai pamanāt kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, konsultējieties ar ārstu.

Šī blakusparādība rodas **ļoti bieži** (tā var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- nieze;
- reakcijas injekcijas vietā, kas var ietvert pietūkumu, apsārtumu, kairinājumu, zilumus, niezi, izsitumus, sacietējumu, infekciju vai lokālas sāpes.

Šīs blakusparādības rodas **bieži** (tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reibonis;
- slikta dūša;
- nogurums;
- gripai līdzīga saslimšana;
- locītavu sāpes.

Šīs blakusparādības rodas **retāk** (tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiska reakcija (pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija).

Alerģiskas reakcijas iespējamie simptomi:

- elpas trūkums vai sēkšana;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma);
- izsitumi uz ādas;
- asinsspiediena vai sirdsdarbības ātruma izmaiņas.

Anafilaktiskas reakcijas simptomi ir līdzīgi alerģiskas reakcijas simptomiem, bet tie ir smagāki un to novēršanai nepieciešama tūlītēja ārstēšana.

Asins analīzēs arī var tikt uzrādīts:

- paaugstināts žultsskābju līmenis asinīs (ļoti bieži);

- paaugstināts balto asins šūnu (eozinofilo leikocītu) skaits (bieži).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums parādās jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Hepcludex*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C). Lai pasargātu no gaismas, uzglabāt flakonus ārējā kastītē.

Sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas nav iespējams, to var līdz 2 stundām glabāt temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C.

Neizmetiet zāles vai lietotās adatas kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā droši izmest zāles un lietotās adatas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Hepcludex* satur

Aktīvā viela ir bulevirtīds 2 mg. Katrs flakons satur bulevirtīda acetātu, kas atbilst 2 mg bulevirtīda.

Citas sastāvdaļas: bezūdens nātrijs karbonāts, nātrijs hidroģēnkarbonāts, mannīts, sāļsskābe, nātrijs hidroksīds.

***Hepcludex* ārējais izskats un iepakojums**

Bulevirtīds ir pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai, un tas izskatās kā balts vai gandrīz balts pulveris.

Katrā kastītē ir 30 vienreizējas devas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}><{GGGG. gada mēnesis}>.

7. Injicēšanas pamācība soli pa solim pacientiem/aprūpētājiem

Pirms *Hepcludex* lietošanas izlasiet šīs lietošanas instrukcijas 1.–6. punktu.

Ārsts vai medmāsa Jums parādīs, kā sagatavot un injicēt *Hepcludex*, pirms Jūs sāksiet ārstēties ar šīm zālēm mājās. Šajā pamācībā parādīts, kā sagatavot un injicēt *Hepcludex*. Ja Jums ir kādas neskaidrības, ir jautājumi vai nepieciešama plašāka informācija vai palīdzība, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Veltiet laiku, lai rūpīgi sagatavotu un injicētu *Hepcludex*.

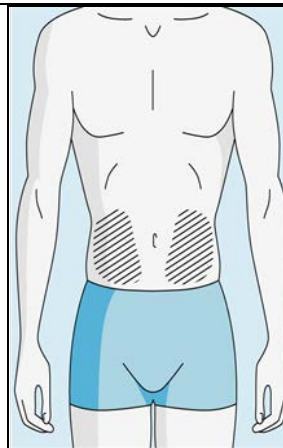
Ja Jūsu bērnam ir parakstīts *Hepcludex*, bet bērns to nevar ievadīt patstāvīgi, lūdzu, ņemiet vērā, ka visa šajā *Hepcludex* ievadīšanas pamācībā soli pa solim sniegtā informācija ir paredzēta Jums kā sava bērna aprūpētājam

Bērni un pusaudži drīkst patstāvīgi veikt injekcijas tikai pēc apmācības, ko sniedzis veselības aprūpes speciālists, un pieauguša aprūpētāja uzraudzībā.

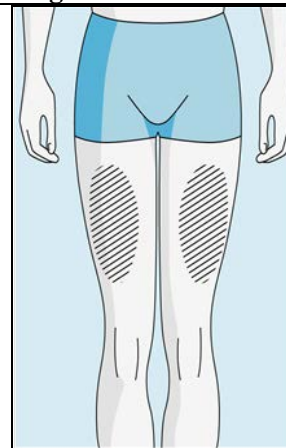
Injekcijas vietas

Vispiemērotākās vietas injekcijas veikšanai ir vēders un augšstilbi, kā parādīts attēlos. Lai mazinātu reakcijas injekcijas vietā, varat regulāri mainīt vietu, kur injicējat *Hepcludex*. **Neinjicējiet** *Hepcludex* šādās vietās: celi, cirksnī, sēžas vaigu apakšdaļā vai iekšpusē, tieši virs asinsvada, ap nabu, rētaudos, vietā, kur uz ādas ir zilums, dzimumzīme, ķirurģiska rēta, tetovējums vai apdeguma pēdas, vai vietā, kur radusies reakcija uz injekciju.

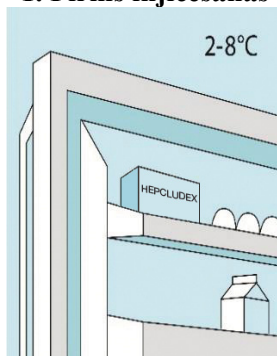
Vēders



Augšstilbi

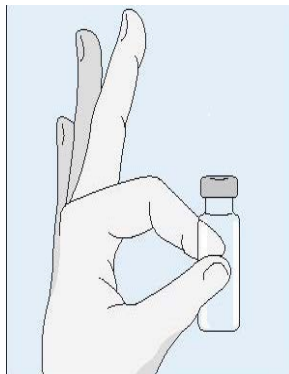


1. Pirms injicēšanas



**1A.
Glabāšana**

Hepcludex flakoni jāglabā oriģinālajā iepakojumā ledusskapī (2–8 °C), lai pasargātu *Hepcludex* no gaismas.



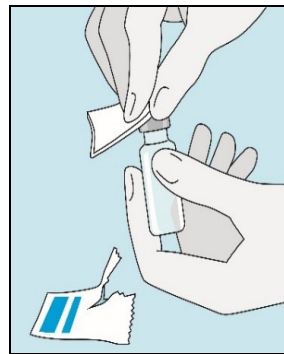
**1B.
Devu sagatavošana**

Tālāk sniegti norādījumi vienas šķīduma devas pagatavošanai.



**1C.
Nomazgājiet rokas**

Kārtīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni un noslaukiet tās tīrā dvielī.
Kad rokas ir tīras, **nepieskarieties** nekam citam, izņemot zāles, piederumus un apvidu ap injekcijas vietu.

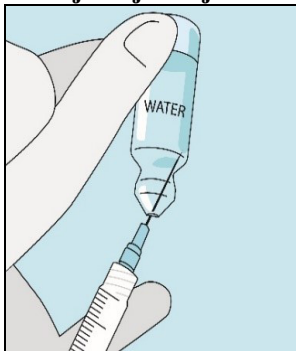


**1D.
Notīriet flakona
augšdaļu**

Noslaukiet flakona augšdaļu ar jaunu spirta tamponu un ļaujiet tai nožūt.

Ja pieskaraties flakona gumijas augšdaļai pēc tās notīrīšanas, vēlreiz notīriet to ar jaunu spirta tamponu.

2. Injekcijas sajaukšana



2A.
Ievelciet šļircē sterilu ūdeni

Paņemiet šļirci. Uzlieciet tai garo adatu.

Svarīgi! Pārļiecinieties, ka adata ar vāciņu ir cieši piestiprināta, viegli spiežot to uz leju un vienlaicīgi grozot pulksteņrādītāju kustības virzienā.

Noņemiet plastmasas vāciņu.

Atveriet flakonu ar sterilo ūdeni injekcijām. Ievietojiet adatu flakonā un uzmanīgi apgrieziet ūdens flakonu otrādi. Pārļiecinieties, ka adatas gals vienmēr atrodas zem ūdens virsmas, lai šļircē neiekļūtu gaisa burbuļi.

Lēnām velciet šļirces virzuli, lai šļircē ievilktu 1,0 ml. Uzmanīgi izvelciet adatu un šļirci no flakona.



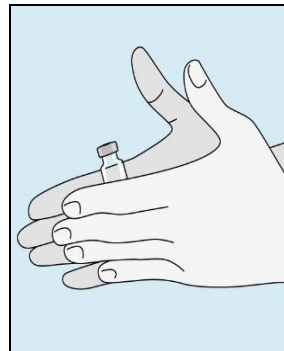
2B.
**Ievadiet sterilu ūdeni
pulverī**

Viegli piesitiet pie *Hepcludex* flakona, lai sakratītu pulveri.

Šļirci ar sterilo ūdeni un adatu slīpi ievietojiet flakonā.

Lēnām injicējiet sterilo ūdeni, lai tas pa pilienam tecētu pa flakona sienīņu pulverī.

Izņemiet no flakona adatu un nolieciet šļirci un adatu drošā vietā.



2C.
**Uzmanīgi sajauciet
*Hepcludex***

Ar pirksta galu 10 sekundes viegli uzsitiet pa *Hepcludex* flakonu, lai pulveris sāktu šķīst.

Pēc tam uzmanīgi virpiniet flakonu plaukstā, lai tā saturs kārtīgi sajauktos. Pārbaudiet, vai pulveris nav pielipis pie flakona sienām.

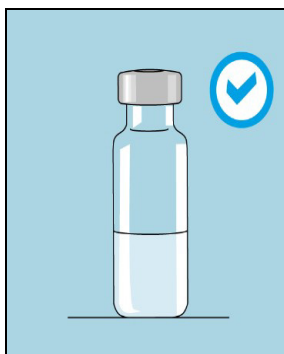
Svarīgi! Nekratiet flakonu. Kratot zāles saputosies un šķīdīs daudz ilgāku laiku.



2D.
Pārbaudiet *Hepcludex*

Kad pulveris sāk šķīst, vienkārši nolieciet to malā, un tas pilnīgi izšķīdīs.

Var paiet līdz 3 minūtēm pēc vieglas uzsišanas pa flakonu, līdz pulveris izšķīst.



2E.
***Hepcludex* ir gatavs injicēšanai**

Kad saturs ir pilnīgi sajaucies, *Hepcludex* šķīdumam jābūt dzidram. **Svarīgi!** Pilnīgi izšķīdušam *Hepcludex* jābūt dzidram un bez putām.

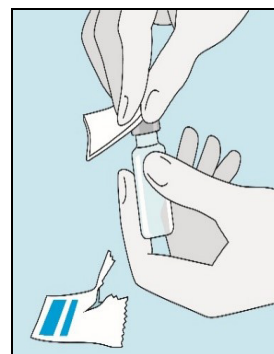
Ja šķīdums izskatās putains vai dzeltenīgs, pagaidiet vēl brīdi, līdz tas ir izšķīdis.

Ja redzat burbuļus, viegli uzsitiet pa flakonu, līdz tie izzūd.

Ja šķīdumā ir redzamas daļiņas, kad pulveris ir (pilnīgi) izšķīdis, nelietojiet šo flakonu.

Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, kurš Jums to izsniedza.

Sagatavotais *Hepcludex* šķīdums jāizlieto nekavējoties.

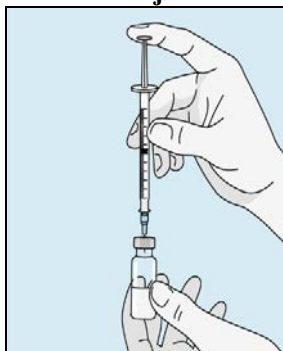


2F.
Notīriet flakonu

Atkārtoti notīriet *Hepcludex* flakona augšpusi, izmantojot jaunu spirta tamponu.

Ļaujiet tam nožūt.

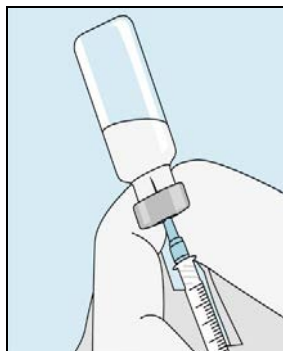
3. Devas injicēšana



3A.
Ievietojiet adatu
flakonā

Paņemiet šļirci.

Ievietojiet adatu flakonā ar *Hepcludex* šķidrumu.



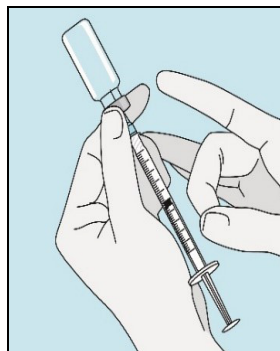
3B.
Ievelciet šļircē
Hepcludex

Uzmanīgi apgrieziet flakonu otrādi.

Pārliecinieties, ka adatas gals vienmēr atrodas zem *Hepcludex* šķidruma virsmas, lai šļircē neiekļūtu gaisa burbuļi.

Vēlreiz pārbaudiet injicējamo daudzumu, izmantojot tabulu *Ieteicamā deva* lietošanas instrukcijas 3. sadaļā.

Lēni velciet virzuli, lai iegūtu nepieciešamo šķidruma daudzumu.



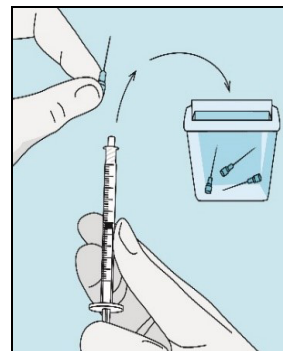
3C.
Sagatavošanās
beigas

Viegli uzsitiet pa šļirci vai pakratiet to un pavelciet virzuli uz priekšu/atpakaļ, lai izvadītu lieko gaisu un gaisa burbuļus.

Lai nodrošinātu, ka pēc tam šļircē paliek pareizais *Hepcludex* daudzums, varat atvilkt virzuli pāri atzīmei uz šļirces.

Uzmanīgi izvelciet adatu un šļirci no flakona.

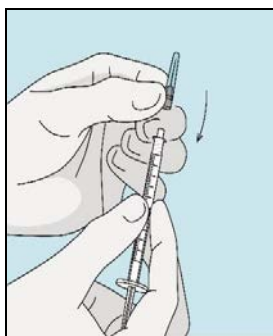
Svarīgi! Pēc lietošanas atbrīvojieties no flakona, tostarp visa neizmantotā šķidruma.



3D.
Nomainiet un
izmetiet adatu

Noņemiet no šļirces garo adatu un atbilstoši izmetiet to atkritumos tā, lai neviens nesavainotos.

Svarīgi! Nelieciet adatai atpakaļ plastmasas vāciņu.



3E.
Pievienojiet
injekcijas adatu

Uzlieciet uz šļirces
īsaķo adatu.

Svarīgi!

Pārliecinieties, ka
adata ar vāciņu ir cieši
piestiprināta, viegli
spiežot to uz leju un
vienlaicīgi grozot
pulksteņrādītāju
kustības virzienā.

Noņemiet plastmasas
vāciņu.



3F.
Izvēlieties injicēšanas
vieta

Izvēlieties citu vietu,
nevis to, kur veicāt
injekciju iepriekšējā
reizē.

Notīriet injekcijas
vieta ar jaunu spirta
tamponu.

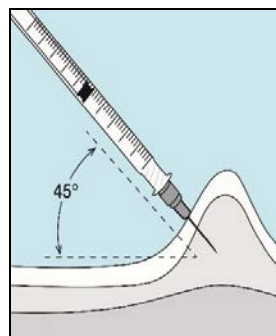
Uzspiežot tīriet
injekcijas vietu ar
aplveida kustībām,
sākot no vidus un
virzoties uz malām.

Svarīgi! Ļaujiet
injekcijas vietai nožūt.



3G.
Sagatavojiet
injicēšanas vietu

Satveriet starp
pirkstiem un turiet
ādas kroku ap
injekcijas vietu.



3H.
Injicējiet Hepcludex

Ieduriet adatu ādā
45 grādu leņķī.
Lielākā daļa adatas
jāievada zem ādas.

Lēnām spiediet virzuli
līdz galam uz leju, lai
injicētu *Hepcludex*.

Izvelciet adatu no
ādas.

Noņemiet adatu no
šļirces un atbilstoši
izmetiet atkritumos
gan adatu, gan šļirci
tā, lai neviens
nesavainotos (skatīt
3D. punktu).