

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HEPCLUDEX 2 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera bulewirtydu octan w ilości odpowiadającej 2 mg bulewirtydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań).

Proszek ma kolor biały do białawego.

Po rekonstytucji powstaje roztwór o pH wynoszącym około 9,0 i osmolalności około 300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hepcludex jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg, z pozytywnym wynikiem badania na obecność RNA HDV w osoczu (lub surowicy) i z wyrównaną chorobą wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać jedynie lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z zakażeniem HDV.

Dawkowanie

Bulewirtyd należy podawać raz na dobę (co 24 godziny $\pm$ 4 godziny) we wstrzyknięciu podskórnym w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem nukleozydu/nukleotydu stosowanym w leczeniu zakażenia podstawowego wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Zalecana dawka bulewirtydu u dorosłych pacjentów wynosi 2 mg raz na dobę.

Zalecana dawka bulewirtydu u dzieci i młodzieży wyliczana jest na podstawie masy ciała, zgodnie z tabelą poniżej.

Dawkowanie bulewirtydu 2 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań u dzieci i młodzieży

Masa ciała (kg)	Dawkowanie bulewirtydu 2 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań po rekonstytucji (ml)	Dobowa dawka bulewirtydu
Od 10 kg do < 25 kg	0,5 ml	1 mg
Od 25 kg do < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg i więcej	1 ml	2 mg

Informacje na temat jednoczesnego podawania z analogami nukleozydów/nukleotydów stosowanymi w leczeniu zakażenia HBV znajdują się w punkcie 4.4.

Czas trwania leczenia

Nie jest znany optymalny czas trwania leczenia. Leczenie należy kontynuować dopóty, dopóki przynosi korzyści kliniczne.

Przerwanie leczenia należy rozważyć w przypadku uzyskania długotrwałej (6-miesięcznej) serokonwersji HBsAg lub utraty odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej.

Pominięcie dawki

Jeśli wstrzyknięcie zostało pominięte i od planowego czasu przyjęcia upłynęły mniej niż 4 godziny, należy jak najszybciej wykonać wstrzyknięcie. Czasu następnego wstrzyknięcia nie należy wtedy obliczać od uzupełnionego wstrzyknięcia, ale wykonać je zgodnie z wcześniej ustalonym harmonogramem. Dlatego konieczne jest, aby następnego dnia powrócić do dotychczasowego schematu podawania leku o wyznaczonej porze.

Jeśli od planowego czasu przyjęcia pominiętego wstrzyknięcia upłynęło więcej niż 4 godziny, nie należy podawać pominiętej dawki.

Następne wstrzyknięcie należy wykonać zgodnie z dotychczasowym schematem (w przepisanej dawce, nie w dawce podwójnej) o wyznaczonej porze następnego dnia.

Jeśli wstrzyknięcie zostanie omyłkowo wykonane ponad 4 godziny po planowym czasie podania, następne podanie musi mieć miejsce tak jak dotychczas (tj. zgodnie z pierwotnym harmonogramem).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie są dostępne dane u pacjentów w wieku > 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących bulewirtydu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy uważnie monitorować czynność nerek. W trakcie leczenia może wystąpić zwiększenie stężenia soli kwasów żółciowych. Ze względu na wydalenie soli kwasów żółciowych przez nerki zwiększenie to może być większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a) nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bulewirtydu u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bulewirtydu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Zalecana dawka bulewirtydu u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i

starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, z wyrównaną chorobą wątroby oparta jest na populacyjnych modelach farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i symulacjach (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Wyłącznie do podania podskórnego. Bulewiryd można wstrzykiwać w miejsca, takie jak górna część uda lub brzuch.

Pacjentów, którzy samodzielnie będą wykonywać wstrzyknięcia produktu, lub opiekunów podających produkt, należy odpowiednio przeszkolić, aby zminimalizować ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Pacjent lub opiekun powinien ściśle przestrzegać „Szczegółowej instrukcji podawania wstrzyknięcia” dołączonej do opakowania.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Genotyp HDV i HBV

Wśród uczestników badań klinicznych przeważał HDV o genotypie 1. Nie wiadomo, czy genotyp wirusów HDV lub HBV ma wpływ na skuteczność kliniczną bulewirydu.

Niewyrównana choroba wątroby

Nie ustalono farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bulewirydu u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby.

Jednoczesne zakażenie HBV

Zakażenie podstawowe HBV należy leczyć równocześnie zgodnie z aktualnymi wytycznymi. W badaniu klinicznym bulewirydu MYR202 brali udział tylko pacjenci z objawami czynnego zapalenia wątroby pomimo leczenia analogami nukleozydów/nukleotydów; jednocześnie z bulewirydem podawany był fumaran dizoproksylu tenofowiru. Zaleca się uważne monitorowanie stężenia DNA HBV.

Zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia

Przerwanie leczenia bulewirydem może prowadzić do reaktywacji zakażeń HDV i HBV oraz zaostrzenia zapalenia wątroby. W przypadku przerwania leczenia należy uważnie monitorować wyniki badań czynności wątroby, w tym aktywność aminotransferaz, a także miano DNA HBV i RNA HDV.

Jednoczesne zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)

Brak dostępnych danych na temat pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV lub HCV.

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że niektóre produkty lecznicze mogą hamować polipeptydowy kotransporter taurocholanu sodu (NTCP), będący celem dla bulewirtydu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania takich produktów leczniczych (np. sulfasalazyny, irbesartanu, ezetymibu, rytonawiru i cyklosporyny A).

Jako środek ostrożności wskazane jest ściśle monitorowanie kliniczne, jeśli jednocześnie z bulewirtydem podaje się substraty NTCP (np. siarczan 3-estronu, fluwastatynę, atorwastatynę, pitawastatynę, prawastatynę, rozuwastatynę i hormony tarczycy). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania tych substratów.

W badaniach *in vitro* zaobserwowano hamowanie transporterów OATP1B1/3 przez bulewirtyd, ale tylko w stężeniu $\geq 0,5 \mu\text{M}$, które *in vivo* osiąga się dopiero po podaniu dużych dawek bulewirtydu (10 mg podskórnie). Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Jako środek ostrożności wskazane jest ściśle monitorowanie kliniczne w przypadku jednoczesnego podawania substratów OATP1B1/3 (np. atorwastatyny, bozentanu, docetakselu, feksofenadyny, glekaprewiru, gliburydu (glibenklamidu), grazoprewiru, nateglinidu, paklitakselu, parytaprewiru, pitawastatyny, prawastatyny, repaglinidu, rozuwastatyny, symeprewiru, symwastatyny, olmesartanu, telmisartanu, walsartanu, woksylaprewiru). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania tych substratów.

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób jednoczesne podawanie tenofowiru i bulewirtydu nie wykazało wpływu na farmakokinetykę tenofowiru.

W badaniach *in vitro* nie obserwowano hamowania CYP przez bulewirtyd w stężeniach istotnych klinicznie. W badaniu klinicznym stwierdzono jednak około 40% zwiększenie wartości średniej geometrycznej częściowego $\text{AUC}_{2-4 \text{ h}}$ midazolamu (substratu CYP3A4) podawanego jednocześnie z dużą dawką bulewirtydu (10 mg) i tenofowiru (245 mg), podczas gdy nie stwierdzono znaczącego wpływu na $\text{AUC}_{2-4 \text{ h}}$ midazolamu w przypadku stosowania tylko z tenofowirem. Jako środek ostrożności wskazane jest ściśle monitorowanie kliniczne w przypadku jednoczesnego podawania leków o wąskim indeksie terapeutycznym, które są wrażliwymi substratami CYP3A4 (np. cyklosporyny, karbamazepiny, symwastatyny, syrolimusu i takrolimusu).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bulewirtydu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania bulewirtydu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują środków antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bulewirtyd przenika do mleka ludzkiego. Dlatego należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie bulewirtydem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu bulewirtydu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie odnotowano żadnego wpływu bulewirtydu na kojarzenie i płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, że w trakcie leczenia bulewirtydem zgłaszano przypadki zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zwiększenie stężenia soli kwasów żółciowych (bardzo często), ból głowy (bardzo często), świąd (bardzo często) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (bardzo często).

Zwiększenie stężenia soli kwasów żółciowych było zwykle bezobjawowe i przemijające po zaprzestaniu leczenia.

Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym jest zaostrenie zapalenia wątroby po odstawieniu bulewirtydu, prawdopodobnie związane z nawrotem wirusologicznym po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższe informacje dotyczące działań niepożądanych oparte są na zbiorczych danych z badań klinicznych u osób dorosłych oraz z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często	Eozynofilia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	Nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna ^a
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Nudności
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Bardzo często	Zwiększenie całkowitego stężenia soli kwasów żółciowych
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Bardzo często	Świąd
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często	Ból stawów
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^b
Często	Zmęczenie
Często	Objawy grypopodobne

a Działania niepożądane zidentyfikowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

b Obejmuje rumień w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, krwaka w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia oraz zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie całkowitego stężenia soli kwasów żółciowych

W badaniach klinicznych bulewirtydu bardzo często obserwowano bezobjawowe zwiększenie stężenia soli kwasów żółciowych związane z mechanizmem działania bulewirtydu; takie zwiększenie stężenia soli kwasów żółciowych ustępowało po zakończeniu leczenia bulewirtydem.

Ze względu na wydalanie soli kwasów żółciowych przez nerki, zwiększenie ich stężenia może być większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie ma dostępnych danych dotyczących długoterminowego wpływu (> 96 tygodni) takiego zwiększenia stężenia soli kwasów żółciowych wywołanego przez bulewirtyd.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Bulewirtyd jest przeznaczony do podawania podskórnego, co wiąże się z ryzykiem występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak obrzęk, zaczerwienienie, podrażnienie, świąd, zakażenie, krwiak, wysypka, stwardnienie i zlokalizowany ból. Ryzyko takich miejscowych reakcji jest większe podczas przypadkowego podania wstrzyknięcia w nieodpowiednie miejsca lub przypadkowego błędnego wstrzyknięcia roztworu w obrębie tkanek miękkich.

Eozynofilia

U pacjentów leczonych bulewirtydem często obserwowano zwiększenie liczby eozynofili; nie wystąpiły żadne następstwa kliniczne, działania niepożądane dotyczące wątroby ani znaczące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych na temat przedawkowania bulewirtydu u ludzi. W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta, czy nie występują u niego objawy toksyczności, i w razie potrzeby zastosować standardowe leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, inne leki przeciwwirusowe. Kod ATC: J05AX28

Mechanizm działania

Bulewirtyd blokuje wnikanie wirusów HBV i HDV do hepatocytów przez przyłączanie się do NTCP — transportera soli kwasów żółciowych w komórkach wątroby pełniącego funkcję receptora wejścia dla HBV/HDV — i jego inaktywację.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania bulewirtydu badano w jednym badaniu fazy III i dwóch badaniach fazy II. Uczestniczyli w nich pacjenci z przewlekłym zakażeniem HDV

i aktywnym zapaleniem wątroby. Populacja pacjentów w tych trzech badaniach była głównie rasy białej, w większości z HDV o genotypie 1.

Badanie MYR301

W badaniu 301, 100 ze 150 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HDV zrandomizowano do grupy otrzymującej leczenie bulewirtydem w dawce 2 mg raz na dobę (N=49) bezpośrednio po randomizacji lub do grupy, w której leczenie odroczone na 48 tygodni (N=51). Randomizacja była stratyfikowana pod względem obecności lub braku skompensowanej marskości wątroby.

Wśród 49 pacjentów z grupy bezzwłocznie leczonej średni wiek wynosił 44 lata; 61% pacjentów stanowili mężczyźni, 84% było rasy białej, a 16% było pochodzenia azjatyckiego.

Wśród 51 pacjentów z grupy odroczonego leczenia średni wiek wynosił 41 lat; 51% pacjentów stanowili mężczyźni, 78% było rasy białej, a 22% pochodzenia azjatyckiego. U wszystkich 100 pacjentów występowało zakażenie HDV o genotypie 1.

Charakterystyka początkowa pacjentów w grupie bezzwłocznie leczonej i w grupie, w której leczenie zostało odroczone, była zrównoważona. Wśród pacjentów, którzy w punkcie początkowym otrzymywali bulewirtyd w dawce 2 mg, średnie miano RNA HDV w osoczu wynosiło 5,1 log₁₀ j.m./ml, średnia aktywność AlAT wynosiła 108 j.m./l, u 47% pacjentów występowała w wywiadzie marskość wątroby, 53% pacjentów było wcześniej leczonych interferonem. Podczas badania (do 48. tygodnia) 63% tych pacjentów było jednocześnie leczonych z powodu występującego u nich podstawowego zakażenia HBV zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania: najczęściej jednocześnie stosowanymi lekami były produkty zawierające fumaran dizoproksylu tenofowiru lub alafenamid tenofowiru (49%) i entekawir (14%).

W poniższej tabeli przedstawiono wirusologiczne i biochemiczne wyniki uzyskane w grupie bezzwłocznie leczonej bulewirtydem w dawce 2 mg raz na dobę oraz w grupie z odroczonego leczeniem w 48. tygodniu.

	48. tydzień ^a	
	Bulewirtyd w dawce 2 mg (grupa bezzwłocznie leczona) (N=49)	Grupa, w której odroczone leczenie (N=51)
Niewykrywalny ^b RNA HDV lub zmniejszenie miana RNA HDV o ≥ 2 log ₁₀ j.m./ml i normalizacja AlAT ^c	45% ^d	2%
Niewykrywalny ^b RNA HDV lub zmniejszenie miana RNA HDV o ≥ 2 log ₁₀ j.m./ml	71% ^e	4%
Normalizacja aktywności AlAT ^c	51% ^e	12%

- W odniesieniu do pierwszego punktu końcowego, w przypadku brakujących danych zastosowano metodę przeniesienia wyniku ostatniej obserwacji (LOCF), jeśli brak był związany z chorobą COVID-19; w przeciwnym razie brak danych = niepowodzenie leczenia; w odniesieniu do drugiego i trzeciego punktu końcowego, brak danych = niepowodzenie leczenia.
- < dolnej granicy oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ) (nie wykryto celu)
- zdefiniowana jako aktywność AlAT w granicach normy: ośrodki w Rosji: ≤ 31 j.m./l w przypadku kobiet i ≤ 41 j.m./l w przypadku mężczyzn; wszystkie inne ośrodki: ≤ 34 j.m./l w przypadku kobiet i ≤ 49 j.m./l w przypadku mężczyzn
- wartość $p < 0,0001$
- Bez kontroli pod względem porównań wielokrotnych.

Badanie MYR202

W badaniu MYR202 56 ze 118 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HDV i trwającą replikacją wirusa, którzy byli wcześniej leczeni interferonem, u których występowało przeciwwskazanie do leczenia interferonem lub u których występowała marskość wątroby, zrandomizowano do grupy leczonej bulewirtydem w dawce 2 mg + TDF (N=28) lub do grupy leczonej TDF w monoterapii (N=28) przez 24 tygodnie. W 24. tygodniu u 21% pacjentów z grupy leczonej bulewirtydem w dawce 2 mg + TDF uzyskano złożoną odpowiedź, u 54% pacjentów uzyskano niewykrywalne miano RNA HDV [zdefiniowane jako miano poniżej granicy wykrywalności (ang. *limit of detection*, LOD), gdzie wynosiło 14 j.m./ml] lub zmniejszenie miana RNA HDV o ≥ 2 log₁₀ j.m./ml, a u 43% pacjentów

uzyskano normalizację aktywności AlAT. W 24. tygodniu u żadnego z pacjentów z grupy leczonej TDF nie uzyskano złożonej odpowiedzi, u 4% uzyskano niewykrywalne miano RNA HDV lub zmniejszenie miana RNA HDV o $\geq 2 \log_{10}$ j.m./ml, a u 7% uzyskano normalizację aktywności AlAT (prawidłową aktywność AlAT zdefiniowano jako ≤ 31 j.m./l w przypadku kobiet i ≤ 41 j.m./l w przypadku mężczyzn).

Badanie MYR203

W badaniu MYR203 15 pacjentów leczono bulewirtydem w dawce 2 mg na dobę przez 48 tygodni. Pod względem skuteczności i profili bezpieczeństwa ta niewielka populacja nie różniła się znacząco od pacjentów leczonych przez 24 tygodnie. U dwóch pacjentów wystąpił przełom wirusologiczny, prawdopodobnie związany z nieprzestrzeganiem zasad leczenia.

Immunogenność

Bulewirtyd może indukować wytwarzanie przeciwciał przeciwlekowych (ang. *antidrug antibodies*, ADA), co wykazano w badaniach klinicznych przy zastosowaniu testu immunoenzymatycznego (ELISA). W badaniach MYR203 i MYR301 łącznie 64 pacjentów leczonych bulewirtydem w dawce 2 mg w monoterapii przez 48 tygodni kwalifikowało się do oceny w kierunku obecności ADA; u 18 z tych pacjentów (28,1%) wykryto obecność ADA, przy czym u 3 z nich (4,7%) wykryto ADA w punkcie początkowym.

Nie ma danych wskazujących na to, aby farmakokinetyka, bezpieczeństwo stosowania czy skuteczność bulewirtydu były zmienione u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkty 4.2 oraz 5.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne bulewirtydu zostały opisane na podstawie podania dożylnego i podskórnego. Ekspozycja na bulewirtyd zwiększała się nieproporcjonalnie, podczas gdy pozorny klirens i pozorna objętość dystrybucji zmniejszały się wraz ze zwiększeniem dawki.

Dystrybucja

Szacowana objętość dystrybucji jest mniejsza od całkowitej objętości wody w organizmie. W warunkach *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza jest wysoki: > 99% bulewirtydu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Nie przeprowadzono badań metabolizmu bulewirtydu. Bulewirtyd to peptyd liniowy zbudowany z L-aminokwasów, który najprawdopodobniej jest rozkładany do mniejszych peptydów i pojedynczych aminokwasów. Nie oczekuje się powstawania aktywnych metabolitów.

Na podstawie wyników badań interakcji *in vitro* bulewirtyd nie wykazywał działania hamującego CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4.

Nie zaobserwowano *in vitro* działania indukującego CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4 przez bulewirtyd.

Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji z większością najpowszechniejszych transporterów wypływu (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 i MATE2K) i wychwyty (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 i OCT2). Zaobserwowano swoistą interakcję *in vitro* z polipeptydami transportującymi aniony organiczne, OATP1B1 i OATP1B3, przy czym wartość IC_{50} wynosiła odpowiednio 0,5 i 8,7 μ M.

Eliminacja

U zdrowych ochotników nie wykryto wydalania bulewirtydu z moczem. Za główną drogę eliminacji uważa się przyłączanie do miejsca docelowego (NTCP). Parametry zarówno dystrybucji, jak i eliminacji po podaniu wielokrotnym były zmniejszone w porównaniu z wartościami oszacowanymi po pierwszej dawce. Współczynniki kumulacji przy dawce 2 mg dla C_{max} i AUC były około dwukrotne. Przyjmuje się, że stan stacjonarny zostanie osiągnięty w ciągu pierwszych tygodni podawania. Po osiągnięciu wartości maksymalnych stężenie w osoczu zmniejszało się przy $t_{1/2}$ wynoszącym 4–7 godzin.

Inne szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących bulewirtydu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących bulewirtydu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki bulewirtydu u dzieci i młodzieży w badaniach klinicznych. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg, są oparte na ekspozycji odpowiadającej stężeniu bulewirtydu u dzieci i młodzieży względem stężenia obserwowanego u pacjentów dorosłych z zakażeniem HDV leczonym bulewirtydem w dawce 2 mg raz na dobę. Przewiduje się, że symulowane wartości ekspozycji na bulewirtyd w stanie stacjonarnym w osoczu, podawanego w dawce zależnej od masy ciała (patrz punkt 4.2) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym u dzieci i młodzieży, będą mieściły się w granicach bezpiecznych i skutecznych wartości ekspozycji związanych z dawką bulewirtydu 2 mg podawaną raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Ze względu na charakter i mechanizm działania produktu nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości.

Badanie rozwoju pre- i postnatalnego (PPND) przeprowadzono na szczurach; nie wykazało ono żadnych działań toksycznych związanych z bulewirtydem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan bezwodny

Sodu wodorowęglan

Mannitol

Kwas solny (do dostosowania pH)

Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji produkt gotowy do podania zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 2 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). W celu ochrony przed światłem fiołki przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka z bezbarwnego szkła z korkiem z gumy bromobutyłowej lub chlorobutyłowej zabezpieczonym wieczkiem typu flip-off (aluminiowym z plastikowym krążkiem).

Opakowanie zawiera 30 fiołek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia, a pozostałości produktu należy usunąć w odpowiedni sposób. Pacjentowi należy przekazać jałową wodę do wstrzykiwań, strzykawkę (z podziałką niezbędną do podania zamierzonej dawki), igły i waciki nasączone alkoholem.

Instrukcja użycia

Fiołkę z bulewirtydem należy wyjąć z lodówki bezpośrednio przed podaniem i usunąć niebieskie wieczko typu flip-off. Do pobrania 1 ml jałowej wody do wstrzykiwań trzeba użyć jednorazowej strzykawki, do której należy przymocować igłę. Igłę strzykawki zawierającej jałową wodę do wstrzykiwań należy następnie wbić do fiołki z bulewirtydem przez gumowy korek. Należy wstrzyknąć jałową wodę ze strzykawki do fiołki z bulewirtydem, po czym należy ostrożnie kołysać fiołką aż do uzyskania klarownego roztworu. Wymaganą objętość odpowiadającą dawce do podania należy pobrać z fiołki z bulewirtydem z powrotem do tej samej strzykawki za pomocą tej samej igły (patrz tabela poniżej).

Wymagane objętości dawki do pobrania w celu podania bulewirtydu

Dawka bulewirtydu	Wymagana objętość roztworu bulewirtydu po rekonstytucji do pobrania
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

Następnie należy zdjąć końcówkę igły ze strzykawki. Na strzykawkę trzeba założyć igłę do wstrzykiwań podskórnych, a przed wykonaniem wstrzyknięcia usunąć ze strzykawki wszelkie pozostałe pęcherzyki powietrza. Zawartość fiołki bulewirtydu należy podać we wstrzyknięciu podskórnym.

Usuwanie produktu leczniczego i akcesoriów

Wszelkie zużyte akcesoria / odpady należy usuwać zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1446/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lipca 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

1. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

2. Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

1. na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
2. w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

HEPCLUDEX 2 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
bulewirtyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 2 mg bulewirtydu (w postaci octanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu węglan bezwodny, sodu wodorowęglan, mannitol, kwas solny i wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
30 fiolek jednorazowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. W celu ochrony przed światłem fiołki przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1446/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

HEPCLUDEX

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

HEPCLUDEX 2 mg proszek do wstrzykiwań
bulewirtyd
Podanie podskórne po rekonstytucji

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 mg

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Hepcludex 2 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań bulewirtyd

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Hepcludex i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hepcludex
3. Jak stosować lek Hepcludex
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hepcludex
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Szczegółowa instrukcja podawania wstrzyknięcia

Jeśli lek Hepcludex przepisano dziecku, to wszystkie informacje w tej ulotce dotyczą dziecka (w tym przypadku termin „pacjent” należy rozumieć, jako „twoje dziecko”).

1. Co to jest lek Hepcludex i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Hepcludex

Lek Hepcludex zawiera substancję czynną bulewirtyd, która jest lekiem przeciwwirusowym.

W jakim celu stosuje się lek Hepcludex

Lek Hepcludex jest stosowany w leczeniu długotrwałego (przewlekłego) wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV) u pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku 3 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg, z wyrównaną chorobą wątroby (kiedy wątroba działa jeszcze wystarczająco dobrze).

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu D powoduje stan zapalny wątroby.

Jak działa lek Hepcludex

Wirus HDV wykorzystuje pewne białko występujące w komórkach wątroby, aby za jego pomocą wnikać do komórek. Bulewirtyd, substancja czynna tego leku, blokuje to białko, dzięki czemu zapobiega wnikaniu wirusa HDV do komórek wątroby. Zmniejsza to rozprzestrzenianie się wirusa HDV w wątrobie i łagodzi stan zapalny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hepcludex

Kiedy nie stosować leku Hepcludex:

1. jeśli pacjent ma uczulenie na bulewirtyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem leku należy porozmawiać z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Nie należy przerywać stosowania leku Hepcludex, chyba że zaleci to lekarz. Przerwanie leczenia może reaktywować zakażenie i pogorszyć stan pacjenta.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Hepcludex należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

1. jeśli czynność wątroby jest niewystarczająca — nie wiadomo, na ile skuteczny może być lek Hepcludex w takich okolicznościach; jeśli wątroba nie pracuje prawidłowo, nie zaleca się stosowania tego leku;
2. jeśli u pacjenta występowała choroba nerek lub badania wykazały zaburzenia czynności nerek; przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekarz może zlecić badania krwi, aby sprawdzić czynność nerek;
3. jeśli pacjent jest zakażony wirusem HIV lub choruje na wirusowe zapalenie wątroby typu C — nie wiadomo, na ile skuteczny może być lek Hepcludex w takich okolicznościach; lekarz może zlecić badania krwi, aby sprawdzić stan zakażenia HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu C.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 10 kg nie powinny otrzymywać leku Hepcludex.

Lek Hepcludex a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektóre leki mogą nasilić działania niepożądane leku Hepcludex, dlatego nie należy ich stosować równocześnie. Z tego powodu należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków:

1. cyklosporyna, lek, który hamuje działanie układu odpornościowego;
2. ezetymib, stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu we krwi;
3. irbesartan, stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i chorób serca;
4. rytonawir, stosowany w leczeniu zakażenia HIV;
5. sulfasalazyna, stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna.

Niektóre leki mogą nasilać lub osłabiać działanie leku Hepcludex, jeśli stosuje się je równocześnie. W niektórych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie badań, lekarz może zmienić dawkę leku lub regularnie monitorować pacjenta:

1. leki przeciwnowotworowe (np. dazatynib, docetaksel, ibrutynib, paklitaksel);
2. leki przeciwhistaminowe stosowane w przypadku alergii (np. ebastyna, feksofenadyna);
3. leki wpływające na układ odpornościowy (np. ewerolimus, syrolimus, takrolimus);
4. leki stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C i zakażenia HIV (np. darunawir, glekaprewir, grazoprewir, indynawir, marawirok, parytaprewir, sakwinawir, symeprewir, typranawir, woksylaprewir);
5. leki stosowane w cukrzycy (np. glibenklamid, nateglinid, repaglinid);
6. leki stosowane w zaburzeniach erekcji (np. awanafil, syldenafil, wardenafil);

7. leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i chorób serca (np. olmesartan, telmisartan, walsartan);
8. statyny, leki stosowane w przypadku dużego stężenia cholesterolu we krwi (np. atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna);
9. hormony tarczycy, stosowane w leczeniu chorób tarczycy;
10. alfentanyl, opioidowy lek stosowany w leczeniu silnego bólu;
11. bozentan, stosowany w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego;
12. buspiron, lek przeciwlękowy;
13. budezonid, stosowany w przypadku astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;
14. koniwaptan i tolwaptan, stosowane w leczeniu hiponatremii (małego stężenia sodu);
15. darifenacyna, stosowana w leczeniu nietrzymania moczu;
16. dronedaron, lek nasercowy stosowany w zaburzeniach rytmu serca;
17. eletriptan, stosowany w migrenowych bólach głowy;
18. eplerenon, stosowany w przypadku wysokiego ciśnienia krwi;
19. siarazan 3-estronu, lek hormonalny stosowany w okresie menopauzy;
20. felodypina i nizoldypina, leki nasercowe;
21. lomitapid, stosowany w przypadku dużego stężenia cholesterolu we krwi;
22. lurazydon i kwetiapina, leki przeciwpyszotyczne stosowane w zaburzeniach psychicznych;
23. midazolam i triazolam, leki stosowane w leczeniu bezsenności (problemów z zaśnięciem) i w znieczuleniu (do znieczulania podczas operacji chirurgicznych);
24. naloksegol, stosowany w leczeniu uzależnienia od silnych opioidowych leków przeciwbólowych;
25. tikagrelor, lek przeciwzakrzepowy przeciwdziałający krzepnięciu krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie należy stosować tego leku, o ile wyraźnie nie zalecił tego lekarz.

Pacjentki w wieku rozrodczym nie powinny stosować tego leku, jeśli nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Należy skonsultować z lekarzem, czy pacjentka powinna karmić piersią w trakcie stosowania leku Hepcludex.

Nie wiadomo, czy lek Hepcludex może przenikać do mleka ludzkiego. Dlatego należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lekiem Hepcludex.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zawroty głowy i zmęczenie to działania niepożądane, które mogą zaburzyć zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Lek Hepcludex zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Hepcludex

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawkowanie

Lek Hepcludex należy podawać raz na dobę, w postaci wstrzyknięcia tuż pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lekarz i pielęgniarka pokażą pacjentowi, jak przygotowywać i wstrzykiwać lek Hepcludex. Niniejsza ulotka dla pacjenta zawiera szczegółową instrukcję podawania wstrzyknięć, która pomoże pacjentowi w prawidłowym przyjmowaniu leku (patrz punkt 7).

Zalecana dawka

Zalecana dawka leku Hepcludex u dorosłych to 2 mg raz na dobę.

Zalecana dawka leku Hepcludex u pacjentów w wieku od 3 do 18 lat zależy od masy ciała, zgodnie z tabelą poniżej.

Wiek/ masa ciała	Dawka	Ilość do wstrzyknięcia
Dzieci w wieku 3 lat lub starsze o masie ciała równej 35 kg lub większej	2 mg raz na dobę	1,0 ml
Dzieci w wieku 3 lat lub starsze o masie ciała wynoszącej co najmniej 25 kg, ale mniej niż 35 kg	1,5 mg raz na dobę	0,75 ml
Dzieci w wieku 3 lat lub starsze o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg, ale mniej niż 25 kg	1 mg raz na dobę	0,5 ml

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Hepcludex

Jeśli pacjent podejrzewa, że mógł zastosować zbyt dużą dawkę, powinien niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Hepcludex

Jeśli od planowego czasu przyjęcia leku Hepcludex minęły mniej niż 4 godziny, należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, a następną zaplanowaną dawkę — o zwykłej porze według harmonogramu.

Jeśli od planowego czasu przyjęcia leku Hepcludex minęły więcej niż 4 godziny, **nie należy** przyjmować pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent pominie dawkę leku Hepcludex.

Przerwanie stosowania leku Hepcludex

Jeśli pacjent nie chce kontynuować leczenia lekiem Hepcludex, powinien porozmawiać o tym z lekarzem, zanim przerwie leczenie. Przerwanie leczenia może reaktywować zakażenie i pogorszyć stan pacjenta. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli po odstawieniu leczenia u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zmiany objawów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Hepcludex należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, również niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Następujące działania niepożądane występuje **bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy;
- świąd;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które mogą obejmować: obrzęk, zaczerwienienie, podrażnienie, zasinienie, świąd, wysypkę, stwardnienie, zakażenie lub miejscowy ból.

Następujące działania niepożądane występują **często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zawroty głowy;
- nudności;
- zmęczenie;
- objawy grypopodobne;
- ból stawów.

Następujące działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- reakcje alergiczne, w tym reakcja anafilaktyczna (nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna). Objawami reakcji alergicznych mogą być:
- duszność lub świszczący oddech;
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy);
- wysypki na skórze;
- zmiany ciśnienia krwi lub częstości akcji serca.

Objawy reakcji anafilaktycznej przypominają objawy reakcji alergicznej, ale są cięższe i wymagają natychmiastowej pomocy lekarza.

Badania krwi mogą także wykazać:

- zwiększenie stężenia kwasów żółciowych we krwi (bardzo często);
- zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofilów) (często).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Hepcludex

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). W celu ochrony przed światłem fiolki przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym.

Przygotowany roztwór należy natychmiast zużyć. Jeśli jednak jest to niemożliwe, można go przechowywać przez maksymalnie 2 godziny w temperaturze do 25°C.

Leków i zużytych igieł nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak bezpiecznie usuwać leki i zużyte igły.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hepcludex

Substancją czynną leku jest bulewirtyd w dawce 2 mg. Każda fiolka zawiera bulewirtydu octan w ilości odpowiadającej 2 mg bulewirtydu.

Pozostałe składniki to: sodu węglan bezwodny, sodu wodorowęglan, mannitol, kwas solny, wodorotlenek sodu.

Jak wygląda lek Hepcludex i co zawiera opakowanie

Bulewirtyd ma postać proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; proszek ma kolor biały do białawego.

Każde opakowanie zawiera 30 pojedynczych dawek.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: +40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

7. Szczegółowa instrukcja podawania wstrzyknięcia dla pacjentów/opiekunów

Przed użyciem leku Hepcludex należy najpierw przeczytać punkty 1–6 niniejszej ulotki dla pacjenta.

Zanim pacjent rozpocznie samodzielne podawanie leku w warunkach domowych, lekarz lub pielęgniarka pokażą, jak należy przygotowywać i wstrzykiwać lek Hepcludex. Niniejsza instrukcja zawiera wskazówki, jak przygotować i wstrzykiwać lek Hepcludex. W razie wątpliwości, pytań lub potrzeby uzyskania bardziej szczegółowych informacji bądź pomocy należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki. Lek Hepcludex należy przygotowywać i wstrzykiwać bez pośpiechu i uważnie.

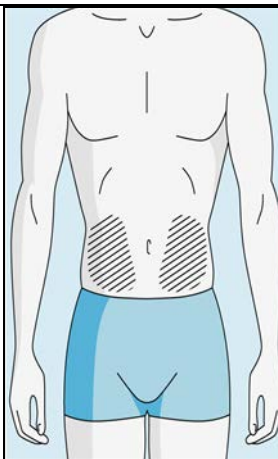
Jeśli dziecku przepisano lek Hepcludex, ale nie może ono samodzielnie podać sobie leku, należy pamiętać, że wszystkie informacje zawarte w tej szczegółowej instrukcji podawania leku Hepcludex są skierowane do opiekuna dziecka.

Dzieci lub nastolatki powinny samodzielnie wykonywać wstrzyknięcie wyłącznie po przejściu szkolenia przeprowadzonego przez osoby należące do fachowego personelu medycznego i pod nadzorem dorosłego opiekuna.

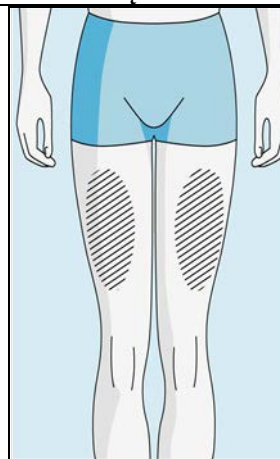
Miejsca wstrzyknięcia

Najlepsze miejsca do podania wstrzyknięcia to brzuch oraz górna część uda, jak pokazano na rysunku. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa reakcji w miejscu wstrzyknięcia, można regularnie zmieniać miejsca wstrzyknięcia leku Hepcludex. Nie wolno wstrzykiwać leku Hepcludex w następujące miejsca: kolano, pachwina, dolna lub wewnętrzna część pośladka, bezpośrednio nad naczyniem krwionośnym, okolica pępka, tkanka bliznowata, siniak, pieprzyk, blizna pooperacyjna, tatuaż lub miejsce po oparzeniu ani tam gdzie pojawia się reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

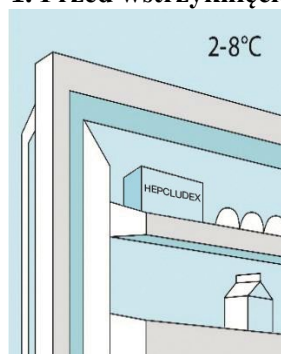
Brzuch



Górna część uda

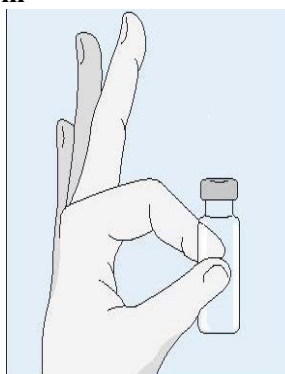


1. Przed wstrzyknięciem



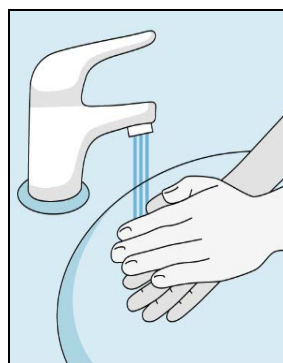
1A
Przechowywanie

Fiolki leku Hepcludex należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w lodówce (2°C – 8°C) w celu ochrony leku przed światłem.



1B
Przygotowanie dawek

Poniższe instrukcje dotyczą rozpuszczania pojedynczej dawki.



1C
Mycie rąk

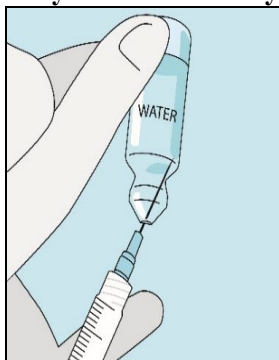
Należy starannie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem i osuszyć je czystym ręcznikiem. Po umyciu rąk **nie należy** dotykać niczego poza lekiem, akcesoriami i okolicą miejsca wstrzyknięcia.



1D
Przetarcie korka fiolki

Przetrzeć korek fiolki nowym wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia. W przypadku dotknięcia gumowego korka po przetarciu należy go wyczyścić jeszcze raz nowym wacikiem.

2. Wymieszanie wstrzyknięcia



2A

Pobieranie jałowej wody

Wziąć do ręki strzykawkę. Na strzykawkę nałożyć dłuższą igłę.

Uwaga! Należy upewnić się, że igła jest dobrze zamocowana, lekko dociskając i jednocześnie obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara.

Zdjąć plastikową osłonkę.

Otworzyć fiolkę z jałową wodą do wstrzykiwań. Wprowadzić do niej igłę i delikatnie obrócić fiolkę z wodą do góry dnem. Upewnić się, że końcówka igły cały czas znajduje się pod powierzchnią wody, aby do strzykawki nie dostały się pęcherzyki powietrza.

Powoli odciągnąć tłok, aby pobrać do strzykawki 1,0 ml jałowej wody. Ostrożnie wyjąć igłę i strzykawkę z fiolki.



2B

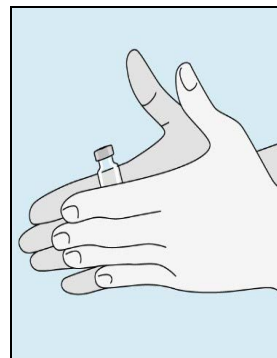
Wstrzykiwanie jałowej wody do proszku

Delikatnie postukać w ściankę fiolki z lekiem Hepcludex, aby rozluźnić proszek.

Wprowadzić igłę strzykawki z jałową wodą pod kątem do fiolki.

Powoli wstrzykiwać jałową wodę, tak aby spływała po ściance fiolki do proszku.

Usunąć igłę z fiolki i odłożyć strzykawkę oraz igłę w bezpieczne miejsce.



2C

Delikatne mieszanie leku Hepcludex

Koniuszkiem palca delikatnie stukać w fiolkę z lekiem Hepcludex przez 10 sekund, aby proszek zaczął się rozpuszczać.

Następnie delikatnie potoczyć fiolkę między dłońmi, aby dobrze wymieszać lek. Upewnić się, że żadne pozostałości proszku nie przyległy do ścianki fiolki.

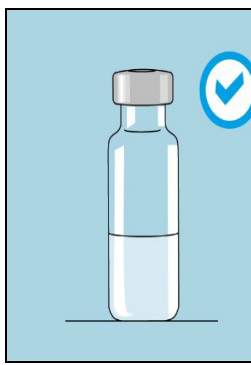
Uwaga! Nie potrząsać fiolką. Potrząsanie spieni roztwór i znacznie spowolni proces rozpuszczania leku.



2D
Ogłędziny leku
Hepcludex

Kiedy proszek zacznie się rozpuszczać, wystarczy odstawić fiolkę i pozwolić mu rozpuścić się całkowicie.

Po postukaniu w ściankę proces rozpuszczania może potrwać do 3 minut.



2E
Lek Hepcludex gotowy do wstrzyknięcia

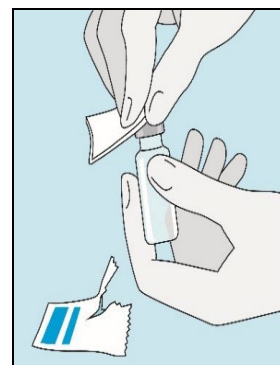
Po dokładnym wymieszaniu roztwór leku Hepcludex powinien być klarowny.
Uwaga! Po całkowitym rozpuszczeniu lek Hepcludex powinien być klarowny i pozbawiony piany.

Jeśli roztwór wydaje się spieniony lub ma żółtawe zabarwienie, należy dłużej poczekać na jego rozpuszczenie.

W przypadku zauważenia pęcherzyków powietrza należy delikatnie postukać w ściankę fiolki, aż znikną.

Jeśli po (całkowitym) rozpuszczeniu w roztworze nadal widać jakiegokolwiek cząstki, to ta fiolka nie może być użyta. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, który dostarczył lek.

Przygotowany roztwór leku Hepcludex musi być natychmiast zużyty.

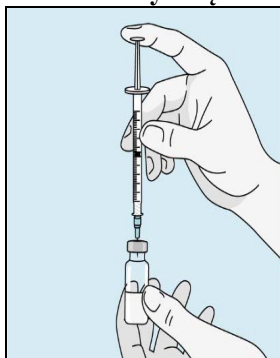


2F
Przetarcie korka
fiolki

Ponownie przetrzeć korek fiolki z lekiem Hepcludex za pomocą nowego wacika nasączonego alkoholem.

Pozostawić fiolkę do wyschnięcia.

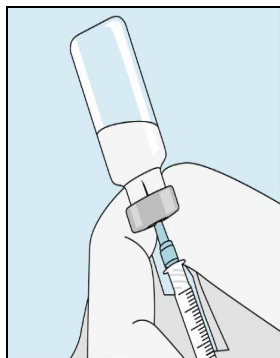
3. Wstrzyknięcie dawki



3A
Wprowadzenie igły do fiolki

Wziąć do ręki strzykawkę.

Wprowadzić igłę do fiolki z płynnym lekiem Hepcludex.



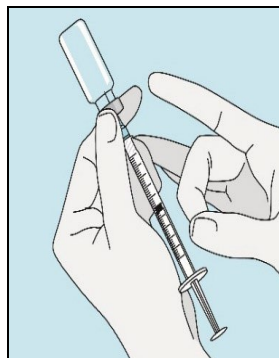
3B
Pobranie leku Hepcludex

Delikatnie obrócić fiolkę do góry dnem.

Upewnić się, że końcówka igły cały czas znajduje się pod powierzchnią roztworu leku Hepcludex, aby zapobiec przedostawaniu się do strzykawki pęcherzyków powietrza.

Dwukrotnie sprawdzić ilość do wstrzyknięcia, korzystając z tabeli *Zalecane dawki* w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

Powoli odciągnąć tłok, aby pobrać wymaganą objętość płynu.



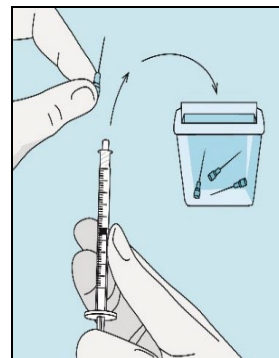
3C
Zakończenie przygotowywania

Delikatnie postukać lub popstrykać strzykawkę i wcisnąć/odciągnąć tłok, aby usunąć zbędne powietrze i pęcherzyki.

Aby upewnić się, że do strzykawki pobrana została odpowiednia ilość leku Hepcludex, może być konieczne odciągnięcie tłoka za kreskę na strzykawce.

Ostrożnie wyjąć igłę i strzykawkę z fiolki.

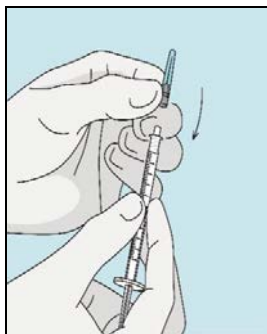
Ważne! Po użyciu zutylizować fiolkę, w tym niewykorzystany nadmiar płynu.



3D
Wymiana i usunięcie igły

Zdjąć dłuższą igłę ze strzykawki i usunąć ją w bezpieczny sposób, tak aby nie stanowiła zagrożenia.

Uwaga! Nie należy nakładać plastikowej osłonki z powrotem na igłę.



3E
Założenie igły
do wstrzyknięć

Założyć krótszą igłę na strzykawkę.

Uwaga! Należy upewnić się, że igła jest dobrze zamocowana, lekko dociskając i jednocześnie obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara.

Zdjąć plastikową osłonkę.



3F
Wybór miejsca
wstrzyknięcia

Wybrać inne miejsce wstrzyknięcia niż to, w które poprzednio wstrzyknięto lek.

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia nowym wacikiem nasączonym alkoholem.

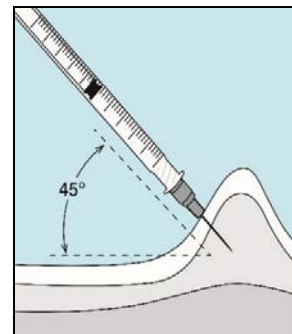
Zacząć od środka i dociskając, przecierać kolistym ruchem na zewnątrz.

Uwaga! Należy poczekać do wyschnięcia skóry.



3G
Przygotowanie
miejsca wstrzyknięcia

Uchwycić i przytrzymać palcami fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia.



3H
Wstrzyknięcie leku
Hepcludex

Wbić igłę w skórę pod kątem 45 stopni. Igła powinna zostać wprowadzona prawie na całą długość. Powoli wciskać tłok aż do końca, aby wstrzyknąć lek Hepcludex.

Wyjąć igłę ze skóry.

Zdjąć igłę ze strzykawki i usunąć razem ze strzykawką w bezpieczny sposób, tak aby nie stanowiły zagrożenia (patrz 3D).