

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

HEPCLUDEX 2 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2 mg bulevirtida v obliki acetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Prašek je bele do sivobebe barve.

Po rekonstituciji ima raztopina pH približno 9,0 in osmolalnost približno 300 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hepcludex je indicirano za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa delta (HDV) odraslih bolnikov in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta in več, s telesno maso vsaj 10 kg, s potrjeno HDV-RNA v plazmi (ali serumu) in kompenzirano boleznijo jeter.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme začeti samo zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z okužbo z virusom hepatitisa D.

Odmerjanje

Bulevirtid je treba dajati enkrat na dan (vsakih 24 ur $\pm$ 4 ure) s subkutanim injiciranjem, kot samostojno zdravljenje ali skupaj z analogom nukleozida/nukleotida za zdravljenje obstoječe okužbe z virusom hepatitisa B (HBV – hepatitis B virus).

Priporočeni odmerek bulevirtida pri odraslih bolnikih je 2 mg enkrat na dan.

Priporočeni odmerek bulevirtida pri pediatričnih bolnikih temelji na telesni masi, kot je navedeno v spodnji preglednici.

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z uporabo bulevirtida 2 mg prašek za raztopino za injiciranje

Telesna masa (kg)	Odmerjanje rekonstituiranega bulevirtida 2 mg prašek za raztopino za injiciranje (ml)	Dnevni odmerek bulevirtida
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 in več	1 ml	2 mg

Za sočasno uporabo z analogi nukleotidov/nukleozidov za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa B glejte poglavje 4.4.

Trajanje zdravljenja

Optimalno trajanje zdravljenja ni znano. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler je povezano s klinično koristjo.

V primeru daljše (šestmesečne) serokonverzije HBsAg ali izgube virološkega in biokemijskega odziva je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Izpuščeni odmerki

Če je bilo injiciranje izpuščeno in je od načrtovane ure injiciranja minilo manj kot štiri ure, je treba zdravilo injicirati čim prej. Ura naslednjega injiciranja se ne računa od ure „reševalnega“ injiciranja, ampak skladno s predhodno določenim razporedom injiciranja. Zato se je nujno vrniti na obstoječi vzorec dajanja zdravila naslednji dan ob dogovorjeni uri.

Če je bilo injiciranje izpuščeno in je od načrtovane ure injiciranja minilo več kot štiri ure, se izpuščenega odmerka ne sme dati.

Naslednje injiciranje se bo izvedlo skladno z običajnim razporedom (injiciranje predpisanega odmerka brez podvajanja) naslednji dan ob dogovorjeni uri.

Če je bilo zdravilo pomotoma injicirano več kot štiri ure po predvidenem času, je treba naslednji odmerek dati običajno (tj. skladno s prvotnim razporedom).

Posebne populacije

Starejši

Podatki o bolnikih, starih > 65 let, niso na voljo.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli nobene študije z bulevirtidom.

Delovanje ledvic je treba pozorno spremljati. Med zdravljenjem se lahko pojavi povečanje koncentracije žolčnih soli. Ker se žolčne soli izločajo skozi ledvice, je lahko povečanje koncentracije žolčnih soli večje pri bolnikih z ledvično okvaro.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (razred A po razvrstitvi Child-Pugh-Turcotte) odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost bulevirtida pri bolnikih z dekompenzirano cirozo nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bulevirtida pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani v kliničnih študijah. Priporočeno odmerjanje bulevirtida pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, s telesno maso vsaj 10 kg, s kompenzirano boleznijo jeter temelji na populacijskem farmakokinetičnem/farmakodinamičnem modeliranju in simulaciji (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo. Bulevirtid se lahko injicira na mesta, kot sta zgornji del stegna ali trebuh.

Bolnikom, ki si sami injicirajo zdravilo, ali skrbnikom, ki injicirajo zdravilo, je treba zagotoviti ustrezno usposabljanje, da se zmanjša tveganje za reakcije na mestu injiciranja.

Bolniki ali skrbniki morajo natančno upoštevati „Navodila za injiciranje po korakih“, priložena v škatli.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Genotip HDV in HBV

V populaciji v kliničnih preskušanjih je prevladoval genotip HDV 1. Ni znano, ali genotip HDV ali HBV vpliva na klinično učinkovitost bulevirtida.

Dekompenzirana bolezen jeter

Farmakokinetika, varnost in učinkovitost bulevirtida pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter niso bile ugotovljene. Uporaba pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter ni priporočljiva.

Sočasna okužba s HBV

Obstoječo okužbo z virusom hepatitisa B je treba obravnavati sočasno skladno z veljavnimi smernicami za zdravljenje. V klinično študijo bulevirtida, MYR202, so bili vključeni samo bolniki z znaki aktivnega hepatitisa kljub zdravljenju z analogi nukleozidov/nukleotidov; skupaj z bulevirtidom so uporabljali dizoproksiltenofovirijev fumarat. Priporoča se pozorno spremljanje ravni HBV-DNA.

Poslabšanje hepatitisa po prenehanju zdravljenja

Prekinitve zdravljenja z bulevirtidom lahko povzroči reaktivacijo okužb z virusom HDV in HBV ter poslabšanje hepatitisa. V primeru prekinitve zdravljenja je treba s testi pozorno spremljati delovanje jeter, vključno z ravnmi transaminaz ter virusno obremenitvijo s HBV DNA in HDV RNA.

Sočasna okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV – *Human Immunodeficiency Virus*) in virusom hepatitisa C (HCV – hepatitis C virus)

Podatkov o bolnikih, sočasno okuženih z virusom HIV ali hepatitisa C, ni na voljo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko nekatera zdravila zavrejo prijemališče za bulevirtid, polipeptidni soprenašalec za natrijev tavroholat (NTCP). Sočasna uporaba takšnih zdravil (npr. sulfasalazina, irbesartana, ezetimiba, ritonavirja in ciklosporina A) ni priporočljiva.

Kot previdnostni ukrep je potrebno pozorno klinično spremljanje, kadar se sočasno z bulevirtidom uporabljajo substrati za NTCP (npr. estron-3-sulfat, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin in hormoni ščitnice). Sočasni uporabi teh substratov se je treba izogibati, kadar je mogoče.

V študijah *in vitro* so opazili, da bulevirtid zavira prenašalce OATP1B1/3, vendar samo pri koncentraciji $\geq 0,5 \mu\text{M}$, ki se *in vivo* doseže samo po uporabi velikih odmerkov bulevirtida (10 mg subkutano). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Kot previdnostni ukrep je potrebno pozorno klinično spremljanje, kadar se sočasno z bulevirtidom uporabljajo substrati OATP1B1/3 (npr. atorvastatin, bosentan, docetaksel, feksofenadin, glekaprevir, gliburid (glibenklamid), grazoprevir, nateglinid, paklitaksel, paritaprevir, pitavastatin, pravastatin, repaglinid, rosuvastatin, simeprevir, simvastatin, olmesartan, telmisartan, valsartan, voksilaprevir). Sočasni uporabi teh substratov se je treba izogibati, kadar je mogoče.

V klinični študiji pri zdravih preskušancih sočasna uporaba tenofovirja in bulevirtida ni pokazala vpliva na farmakokinetiko tenofovirja.

V študijah *in vitro* bulevirtid pri klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral encimov CYP. Kljub temu so v klinični študiji opazili približno 40-odstotno povečanje geometrijske sredine delnih vrednosti $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ sočasno uporabljenega midazolama (substrata CYP3A4) v kombinaciji z velikim odmerkom bulevirtida (10 mg) in tenofovirja (245 mg), medtem ko pri samo tenofovirju ni bilo pomembnega vpliva na vrednost $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ midazolama. Kot previdnostni ukrep je potrebno pozorno klinično spremljanje pri sočasni uporabi zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, ki so občutljivi substrati CYP3A4 (npr. ciklosporina, karbamazepina, simvastatina, sirolimusa in takrolimusa).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi bulevirtida pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

Kot previdnostni ukrep se je priporočljivo izogibati uporabi bulevirtida med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se bulevirtid izloča v materino mleko. Zato se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z bulevirtidom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti terapije za žensko.

Plodnost

Podatki o učinku bulevirtida na plodnost pri človeku niso na voljo. V študijah pri živalih niso opazili učinkov bulevirtida na razmnoževanje in plodnost pri samcih ali samicah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z bulevirtidom poročali o omotici (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so povečanje koncentracije žolčnih soli (zelo pogosti), glavobol (zelo pogosti), pruritus (zelo pogosti) in reakcije na mestu injiciranja (zelo pogosti). Povečanja koncentracije žolčnih soli so bila običajno asimptomatična in reverzibilna po prekinitvi zdravljenja.

Resen neželeni učinek, o katerem so najpogostejše poročali, je poslabšanje hepatitisa po prekinitvi uporabe bulevirtida, ki je morda bilo povezano z virološkim povratnim odzivom po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji neželeni učinki temeljijo na zbranih podatkih iz kliničnih študij pri odraslih in izkušnjah po dajanju na trg.

Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$).

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Pogosti	eozinofilija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni	preobčutljivost, vključno z anafilaktično reakcijo ^a
<i>Bolezni živčevja</i>	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	omotica
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti	navzea
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Zelo pogosti	povečanje celokupne koncentracije žolčnih soli
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Zelo pogosti	pruritus
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Pogosti	artralgija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja ^b
Pogosti	utrujenost
Pogosti	gripi podobna bolezen

a neželeni učinek, ugotovljen s spremljanjem v obdobju trženja

b vključuje eritem na mestu injiciranja, reakcijo na mestu injiciranja, bolečino na mestu injiciranja, zatrdlino na mestu injiciranja, oteklino na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja in dermatitis na mestu injiciranja

Opis izbranih neželenih učinkov

Povečanje celokupne koncentracije žolčnih soli

V kliničnih študijah bulevirtida so zelo pogosto opazili asimptomatsko povečanje koncentracije žolčnih soli, povezano z mehanizmom delovanja bulevirtida; povečanje koncentracije žolčnih soli je izzvenelo po prenehanju zdravljenja z bulevirtidom.

Zaradi renalnega izločanja žolčnih soli je lahko povečanje koncentracije žolčnih soli pri bolnikih z okvaro ledvic večje.

Podatkov o dolgotrajnem vplivu (> 96 tednov) tega povečanja koncentracije žolčnih soli ni.

Reakcije na mestu injiciranja

Bulevirtid je namenjen subkutanemu injiciranju, ki je povezano s tveganjem za reakcije na mestu injiciranja, kot so otekanje, rdečina, draženje, srbenje, okužba, hematoma, izpuščaj, zatrdlina in lokalna bolečina. Bolj verjetno je, da se bodo te reakcije pojavile, če se zdravilo nenamerno injicira v napačno mesto ali se raztopina nenamerno injicira v mehko tkivo.

Eozinofilija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z bulevirtidom, so pogosto opazili povečanje števila eozinofilcev; s tem povezanih kliničnih posledic, neželenih učinkov, povezanih z jetri ali pomembnih z jetri povezanih laboratorijskih nepravilnosti ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju bulevirtida pri človeku ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba pri bolnikih spremljati znake toksičnosti in jim zagotoviti standardno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij. Oznaka ATC: J05AX28

Mehanizem delovanja

Bulevirtid zavira vstop virusa HBV in HDV v hepatocite z vezavo na NTCP in njegovo inaktivacijo. NTCP je prenašalec žolčnih soli v jetrih, ki deluje kot nujni receptor za vstop virusa HBV/HDV.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost in varnost bulevirtida so raziskovali v eni študiji 3. faze in dveh študijah 2. faze. Vključeni so bili bolniki s kronično okužbo z virusom hepatitisa D in aktivnim hepatitisom. Populacija v teh treh študijah so bili večinoma belci, prevladoval pa je genotip HDV 1.

Študija MYR301

V študiji 301 je bilo 100 od 150 bolnikov s kronično okužbo s HDV randomiziranih na takojšnje zdravljenje z bulevirtidom 2 mg (N = 49) enkrat na dan ali na zdravljenje, odloženo za 48 tednov (N = 51). Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost ali odsotnost kompenzirane ciroze.

Povprečna starost 49 bolnikov v skupini s takojšnjim zdravljenjem je bila 44 let; 61 % je bilo moških, 84 % belcev in 16 % Azijcev. Od 51 bolnikov v skupini z odloženim zdravljenjem je bila povprečna starost 41 let; 51 % je bilo moških, 78 % belcev in 22 % Azijcev. Vseh 100 bolnikov je bilo okuženih z genotipom HDV 1.

Izhodiščne značilnosti so bile med skupino s takojšnjim in skupino z odloženim zdravljenjem uravnotežene. Med bolniki, ki so ob izhodišču prejeli 2 mg bulevirtida, je bila povprečna plazemska koncentracija HDV RNA 5,1 log₁₀ i.e./ml, povprečna koncentracija ALT 108 e./l, 47 % bolnikov je imelo v anamnezi cirozo, 53 % pa jih je bilo predhodno zdravljenih z interferonom. Med študijo (do 48. tedna) je 63 % od teh bolnikov prejelo sočasno zdravljenje v skladu s standardno oskrbo za

osnovno okužbo s HBV: najpogostejša sočasna zdravila so bila zdravila, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirijev fumarat ali tenofovirafenamid (49 %), in entekavir (14 %).

V spodnji preglednici so predstavljeni virološki in biokemični izidi pri takojšnjem zdravljenju z bulevirtidom 2 mg enkrat na dan in pri odloženem zdravljenju v 48. tednu.

	48. teden ^a	
	Bulevirtid 2 mg (takojšnje zdravljenje) (N = 49)	Odloženo zdravljenje (N = 51)
Nezaznavna ^b HDV RNA ali zmanjšanje HDV RNA za $\geq 2 \log_{10}$ i.e./ml in normalizacija ALT ^c	45 % ^d	2 %
Nezaznavna ^b HDV RNA ali povečanje HDV RNA za $\geq 2 \log_{10}$ i.e./ml	71 % ^e	4 %
Normalizacija ALT ^c	51 % ^e	12 %

- Za prvi opazovani dogodek je bila za manjkajoče vrednosti uporabljena metoda prenosa zadnjega opazovanja (LOCF – *Last Observation Carrying Forward*), če je bila povezana s COVID-19; sicer je bila uporabljena metoda manjkajoče vrednosti = neuspeh; pri drugem in tretjem opazovanem dogodku je bila uporabljena metoda manjkajoče vrednosti = neuspeh.
- < spodnja meja kvantifikacije (LLOQ – *Lower Limit Of Quantification*) (tarča ni zaznana)
- Opredeljeno kot vrednost ALT v normalnem območju: pri tem je treba upoštevati, da je vrednost ALT za ruske raziskovalne centre ≤ 31 e./l za ženske in ≤ 41 e./l za moške; za vse druge raziskovalne centre ≤ 34 e./l za ženske in ≤ 49 e./l za moške.
- p-vrednost < 0,0001.
- Ni nadzorovno za večkratnost primerjav.

Študija MYR202

V študiji MYR202 je bilo 56 od 118 bolnikov s kronično okužbo s HDV in stalno virusno replikacijo, ki so bili predhodno zdravljeni z interferonom, imeli kontraindikacijo za interferon ali cirozo, randomiziranih na 24-tedensko prejemanje bulevirtida 2 mg + TDF (N = 28) ali samo TDF (N = 28). V 24. tednu je 21 % bolnikov v skupini z bulevirtidom 2 mg + TDF doseglo kombinirani odziv, 54 % je doseglo nezaznavno HDV RNA (opredeljeno kot < meja zaznavnosti [LOD – *Limit Of Detection*], pri čemer je bila LOD 14 i.e./ml) ali zmanjšanje za $\geq 2 \log_{10}$ i.e./ml, 43 % pa jih je doseglo normalizacijo ALT. V 24. tednu ni noben bolnik v skupini TDF dosegel kombiniranega odziva, 4 % bolnikov je doseglo nezaznavno HDV RNA ali zmanjšanje HDV RNA za $\geq 2 \log_{10}$ i.e./ml, 7 % pa je doseglo normalizacijo ALT (normalna vrednost ALT je bila opredeljena kot ≤ 31 e./l pri ženskah in ≤ 41 e./l pri moških).

Študija MYR203

V študiji MYR203 so skupno 15 bolnikov 48 tednov zdravili z 2 mg bulevirtida na dan. Pri tem omejenem naboru podatkov se profila učinkovitosti in varnosti nista bistveno razlikovala od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so jih zdravili 24 tednov. Pri dveh bolnikih je prišlo do povečanja virusnega bremena, morda zaradi neupoštevanja navodil za zdravljenje.

Imunogenost

Bulevirtid ima potencial za indukcijo protiteles proti zdravilu (ADA – *Antidrug Antibody*), kot je bilo ugotovljeno v kliničnih študijah z uporabo encimskega imunskega testa (ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). V študijah MYR203 in MYR301 je bilo za oceno prevalence ADA primernih 64 bolnikov, ki so se 48 tednov zdravili z bulevirtidom 2 mg v monoterapiji; 18 od teh bolnikov (28,1 %) je bilo pozitivnih na prevalenco ADA, od tega so bili 3 bolniki (4,7 %) pozitivni za ADA ob izhodišču.

Ni dokazov za spremenjeno farmakokinetiko, varnost ali učinkovitost bulevirtida pri teh bolnikih.

Pediatrična populacija

Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavji 4.2 in 5.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti bulevirtida so bile opredeljene po intravenski in subkutani uporabi. Izpostavitve bulevirtidu se je povečevala nesorazmerno, medtem ko sta se navidezni očistek in navidezni volumen porazdelitve manjšala z večjimi odmerki.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve je manjši od celotne količine vode v telesu. Vezava na beljakovine v plazmi *in vitro* je visoka; na beljakovine v plazmi se veže > 99 % bulevirtida.

Biotransformacija

Z bulevirtidom niso izvedli študij biotransformacije. Bulevirtid je linearni peptid, sestavljen iz L-aminokislin, in je pričakovati, da se bo razgradil v manjše peptide ter posamezne aminokisline. Ni pričakovati, da bi nastali aktivni presnovki.

Na podlagi rezultatov študij interakcij *in vitro* bulevirtid ni zaviral encimov CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4.

Niso opazili, da bi bulevirtid induciral encime CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4 *in vitro*.

Na podlagi študij *in vitro* ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z najpomembnejšimi efluksnimi prenašalci (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 in MATE2K) ter privzemnimi prenašalci (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 in OCT2). Posebno interakcijo *in vitro* so opazili s polipeptidoma za prenos organskih anionov (OATP – *Organic Anion Transporting Polypeptide*) OATP1B1 z vrednostjo IC_{50} 0,5 μ M in OATP1B3 z vrednostjo IC_{50} 8,7 μ M.

Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih niso zaznali izločanja bulevirtida v urin. Domnevajo, da je vezava prek prijemališča (NTCP) glavna pot izločanja. Porazdelitev in izločanje sta bila po večkratnih odmerkih manjša od vrednosti, ki so jih predvidevali po prvem odmerku. Deleža kopičenja pri odmerku 2 mg za vrednosti C_{max} in AUC sta bila približno dvakratna. Domnevajo, da se stanje dinamičnega ravnovesja doseže v prvih tednih uporabe. Po doseganju najvišje koncentracije so se ravni v plazmi zmanjševale z razpolovnim časom $t_{1/2}$ 4–7 ur.

Druge posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli nobene študije z bulevirtidom.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro niso izvedli nobene študije z bulevirtidom.

Starejši bolniki

Podatki pri bolnikih, starejših od 65 let, niso na voljo.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike bulevirtida pri pediatričnih bolnikih niso ocenjevali v klinični študiji. Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, s telesno maso vsaj 10 kg, temeljijo na ujetju izpostavljenosti glede na koncentracijo bulevirtida pri otrocih in koncentracije, ki so jih opazili pri odraslih z okužbo s HDV, zdravljenih z bulevirtidom 2 mg enkrat na dan. Napovedane simulirane izpostavljenosti bulevirtidu v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih ob odmerjanju na podlagi telesne mase (glejte poglavje 4.2) enkrat na dan s subkutanim injiciranjem so znotraj varnih in učinkovitih izpostavljenosti, ki so povezane z 2 mg bulevirtida enkrat na dan s subkutanim injiciranjem pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zaradi narave in mehanizma delovanja zdravila niso izvedli študij genotoksičnosti in kancerogenosti.

Izvedli so študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja (PPND – *Prenatal And Postnatal Development*) pri podganah, ki ni pokazala nobene toksičnosti, povezane z bulevirtidom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni natrijev karbonat
natrijev hidrogenkarbonat
manitol
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po rekonstituciji je bila dokazana dvournna kemična in fizikalna obstojnost med uporabo pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je priporočljivo zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Viala shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala z zamaškom iz bromobutilne ali klorobutilne gume, zatesnjena z odstranljivo zaporko (aluminijasto z okroglo plastično ploščico).

Pakiranje vsebuje 30 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ena viala je namenjena samo enkratni uporabi, odvečno zdravilo pa je treba ustrezno odstraniti. Bolniku je treba zagotoviti sterilno vodo za injekcije, injekcijske brizge (s potrebnimi oznakami glede na injicirani odmerek), konice igel in alkoholne blazinice.

Navodila za uporabo

Vialo z bulevirtidom morate vzeti iz hladilnika tik pred injiciranjem in odstraniti modro odstranljivo zaporko. Vzemite injekcijsko brizgo za enkratno uporabo in na glavo injekcijske brizge namestite konico igle ter izvlecite 1 ml sterilne vode za injekcije v injekcijsko brizgo. Iglo skupaj z injekcijsko

brizgo, ki vsebuje sterilno vodo za injekcije, vstavite v vialo z bulevirtidom skozi gumijasti zamašek. Sterilna voda za injekcije v injekcijski brizgi se bo nato injicirala v vialo z bulevirtidom, vialo pa previdno zazibajte, dokler se raztopina ne zbistri. Potrebno vsebino za injicirani odmerek iz vial z bulevirtidom je treba izvleči nazaj v isto injekcijsko brizgo z isto konico igle (glejte spodnjo preglednico).

Volumni za potrebne odmerke, ki jih je treba izvleči za injiciranje bulevirtida

Odmerek bulevirtida	Potrebni volumen rekonstituiranega bulevirtida, ki ga je treba izvleči
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

Konico igle je treba nato odstraniti z injekcijske brizge. Na to injekcijsko brizgo je treba namestiti konico z iglo za subkutano injiciranje in iz injekcijske brizge pred injiciranjem odstraniti morebitne preostale zračne mehurčke. Vsebino vial z bulevirtidom je treba nato subkutano injicirati.

Odstranjevanje zdravila in pomožnih komponent

Z vsemi uporabljenimi komponentami/odpadki je treba ravnati skladno z veljavnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1446/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. julij 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 17. julij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) zdravila, odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1. Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v šestih mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

2. Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

1. na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
2. ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

HEPCLUDEX 2 mg prašek za raztopino za injiciranje
bulevirtid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2 mg bulevirtida (v obliki acetata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni natrijev karbonat, natrijev hidrogenkarbonat, manitol, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
30 vial za enkratno uporabo

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Viale shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1446/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

HEPCLUDEX

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

HEPCLUDEX 2 mg prašek za injiciranje
bulevirtid
Subkutana uporaba po rekonstituciji.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Hepcludex 2 mg prašek za raztopino za injiciranje bulevirtid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hepcludex in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hepcludex
3. Kako uporabljati zdravilo Hepcludex
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hepcludex
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za injiciranje po korakih

Če je bilo zdravilo Hepcludex predpisano vašemu otroku, upoštevajte, da vse informacije v tem navodilu veljajo za vašega otroka (v tem primeru namesto „vi“ berite „vaš otrok“).

1. Kaj je zdravilo Hepcludex in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Hepcludex

Zdravilo Hepcludex vsebuje učinkovino bulevirtid, ki je protivirusno zdravilo.

Za kaj se zdravilo Hepcludex uporablja

Zdravilo Hepcludex se uporablja za zdravljenje dolgotrajne (kronične) okužbe z virusom hepatitisa delta (HDV) pri odraslih bolnikih in otrocih, starih 3 leta in več, s telesno maso vsaj 10 kg, s kompenzirano boleznijo jeter (kadar jetra še vedno delujejo dovolj dobro).

Okužba z virusom hepatitisa delta lahko povzroči vnetje jeter.

Kako zdravilo Hepcludex deluje

Virus hepatitisa D uporablja posebno beljakovino v jetrnih celicah, da vstopi vanje. Bulevirtid, učinkovina v tem zdravilu, zavira to beljakovino in tako virusu hepatitisa D prepreči vstop v jetrne celice. To zmanjša širjenje virusa hepatitisa D v jetrih in zmanjša vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hepcludex

Ne uporabite zdravila Hepcludex:

1. če ste alergični na bulevirtid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Hepcludex, razen če vam tako naroči zdravnik. Prekinitev zdravljenja lahko povzroči vnovično aktivacijo okužbe in poslabšanje bolezni.

Pred začetkom uporabe zdravila Hepcludex se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

1. če vaša jetra ne delujejo dovolj dobro – ni znano, kako dobro zdravilo Hepcludex deluje v teh okoliščinah; če vaša jetra ne delujejo dobro, uporaba zdravila Hepcludex ni priporočljiva;
2. če imate bolezen ledvic ali če so testi pokazali, da imate težave z ledvicami. Pred in med zdravljenjem bo morda vaš zdravnik naročil krvne preiskave, da preveri, kako dobro delujejo vaše ledvice;
3. če imate okužbo z virusom HIV ali virusom hepatitisa C – ni znano, kako dobro zdravilo Hepcludex deluje v teh okoliščinah; vaš zdravnik bo morda naročil krvne preiskave, da preveri stanje vaše okužbe z virusom HIV ali virusom hepatitisa C;

Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 3 let ali s telesno maso manj kot 10 kg, se ne smejo zdraviti z zdravilom Hepcludex.

Druga zdravila in zdravilo Hepcludex

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabili ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko okrepijo neželene učinke zdravila Hepcludex, zato jih ne smete uporabljati sočasno. Zato morate povedati zdravniku, če uporabljate katero koli izmed teh zdravil:

1. ciklosporin, zdravilo, ki zavira delovanje imunskega sistema;
2. ezetimib, ki se uporablja za zdravljenje visokih ravni holesterola v krvi;
3. irbesartan, ki se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolezni srca;
4. ritonavir, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
5. sulfasalazin, ki se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritis, ulcerativnega kolitisa in Crohnove bolezni.

Nekatera zdravila lahko okrepijo ali zmanjšajo učinke zdravila Hepcludex, če se uporabljajo sočasno. V nekaterih primerih bo morda vaš zdravnik moral opraviti določene preiskave, spremeniti odmerke ali vas redno spremljati:

1. zdravila za zdravljenje raka (npr. dasatinib, docetaksel, ibrutinib, paklitaksel);
2. antihistaminiki, ki se uporabljajo za zdravljenje alergij (npr. ebastin, feksofenadin);
3. zdravila za imunski sistem (npr. everolimus, sirolimus, takrolimus);
4. zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C in virusom HIV (npr. darunavir, glekaprevir, grazoprevir, indinavir, maravirok, paritaprevir, sakvinavir, simeprevir, tipranavir, voksilaprevir);
5. zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (npr. glibenklamid, nateglinid, repaglinid);
6. zdravila za zdravljenje motenj erekcije (npr. avanafil, sildenafil, vardenafil);
7. zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolezni srca (npr. olmesartan, telmisartan, valsartan);
8. statini, zdravila za zdravljenje visoke ravni holesterola v krvi (npr. atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin);
9. hormoni ščitnice, ki se uporabljajo za zdravljenje težav s ščitnico;
10. alfentanil, opioidno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje hude bolečine;
11. bosentan, ki se uporablja za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnih arterijah;
12. buspiron, zdravilo za zdravljenje tesnobe;
13. budesonid, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni;

14. konivaptan in tolvaptan, ki se uporabljata za zdravljenje hiponatriemije (nizkih ravni natrija);
15. darifenacin, ki se uporablja za zdravljenje urinarne inkontinence;
16. dronedaron, zdravilo za zdravljenje srčnih aritmij;
17. eletriptan, ki se uporablja za zdravljenje migrenskih glavobolov;
18. eplerenon, ki se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
19. estron-3-sulfat, hormonsko zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje simptomov menopavze;
20. felodipin in nizoldipin (zdravili za srce);
21. lomitapid, ki se uporablja za zdravljenje visokih ravni holesterola v krvi;
22. lurasidon in kvetiapin, antipsihotični zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje psihiatričnih bolezni;
23. midazolam in triazolam, zdravili za zdravljenje nespečnosti (nezmožnosti spanja) in za anestezijo (za preprečevanje bolečine med kirurškim posegom);
24. naloksegol, ki se uporablja za zdravljenje odvisnosti od opioidnih zdravil proti hudi bolečini;
25. tikagrelor, zdravilo proti strjevanju krvi, ki preprečuje nastanek krvnih strdkov.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Tega zdravila ne smete uporabljati, razen če vam to izrecno naroči zdravnik.

Če ste ženska v rodni dobi, tega zdravila ne smete uporabljati, če ne uporabljate učinkovite kontracepcijske metode.

Posvetujte se z zdravnikom glede tega, ali smete dojeti med uporabo zdravila Hepcludex.

Ni znano, ali se zdravilo Hepcludex izloča v materino mleko. Zato je treba sprejeti odločitev, ali boste prenehali dojeti ali prekinili zdravljenje z zdravilom Hepcludex.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Omotica in utrujenost sta neželena učinka, ki lahko poslabšata zmožnost upravljanja vozil in strojev. Če imate kakršne koli pomisleke, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Hepcludex vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Hepcludex

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerjanje

Zdravilo Hepcludex je treba dajati enkrat na dan z injiciranjem tik pod kožo (subkutano injiciranje). Zdravnik in medicinska sestra vam bosta pokazala, kako pripravite in si injicirate zdravilo Hepcludex. To navodilo za uporabo vsebuje navodila za injiciranje zdravila po korakih (glejte poglavje 7).

Priporočeni odmerki

Priporočeni odmerek zdravila Hepcludex pri odraslih je 2 mg enkrat na dan.

Priporočeni odmerek zdravila Hepcludex pri bolnikih, starih od 3 let do manj kot 18 let, je odvisen od telesne mase, kot je navedeno v spodnji preglednici.

Starost/telesna masa	Odmerek	Količina za injiciranje
Otroci, stari 3 leta in več, s telesno maso 35 kg in več	2 mg enkrat na dan	1,0 ml
Otroci, stari 3 leta in več, s telesno maso vsaj 25 kg,	1,5 mg enkrat na dan	0,75 ml

Starost/telesna masa	Odmerek	Količina za injiciranje
vendar manj kot 35 kg		
Otroci, stari 3 leta ali več, s telesno maso vsaj 10 kg, vendar manj kot 25 kg	1 mg enkrat na dan	0,5 ml

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate uporabljati to zdravilo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hepcludex, kot bi smeli

Če mislite, da ste uporabili več zdravila, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hepcludex

Če je od ure, ko bi morali vzeti odmerek zdravila Hepcludex, minilo manj kot 4 ure, čim prej vzemite manjkajoči odmerek, naslednji odmerek pa vzemite od načrtovani uri.

Če je od ure, ko bi morali vzeti odmerek zdravila Hepcludex, minilo več kot 4 ure, **ne vzemite** izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Povejte zdravniku, če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Hepcludex.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hepcludex

Če ne želite več uporabljati zdravila Hepcludex, se posvetujte z zdravnikom, preden prekinete zdravljenje. Prekinitev zdravljenja lahko povzroči vnovično aktivacijo okužbe in poslabšanje bolezni. Takoj obvestite zdravnika o vseh spremembah simptomov po prenehanju zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Hepcludex, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite zdravnika.

Ta neželeni učinek je **zelo pogost** (lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol;
- srbenje;
- reakcije na mestu injiciranja, ki lahko vključujejo otekanje, rdečino, draženje, modrice, srbenje, izpuščaj, zatrdlino, okužbo ali lokalno bolečino.

Naslednji neželeni učinki so **pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- omotica;
- siljenje na bruhanje;
- utrujenost;
- gripi podobna bolezen;
- bolečina v sklepih.

Naslednji neželeni učinki so **občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo (nenadna življenjsko nevarna alergijska reakcija).

Simptomi alergijskih reakcij lahko vključujejo:

- kratko sapo ali piskanje;
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla (angioedem);

- kožne izpuščaje;
- spremembe krvnega tlaka ali srčnega utripa.

Simptomi anafilaktične reakcije so podobni tistim pri alergijski reakciji, vendar so bolj resni in jih je treba takoj medicinsko obravnavati.

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- povečanje koncentracije žolčnih kislin v krvi (zelo pogosto);
- povečanje števila belih krvnih celic (eozinofilcev) (pogosti).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hepcludex

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »Uporabno do:«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Viale shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj. Če to ni mogoče, se lahko shrani največ dve uri pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ali uporabljenih igel ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Vprašajte farmacevta, kako varno odstranite zdravila in uporabljene igle.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hepcludex

Učinkovina je bulevirtid 2 mg. Ena viala vsebuje 2 mg bulevirtida v obliki acetata.

Druge sestavine zdravila so: brezvodni natrijev karbonat, natrijev hidrogenkarbonat, manitol, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Hepcludex in vsebina pakiranja

Bulevirtid je bel do sivobel prašek za raztopino za injiciranje.

Ena škatla vsebuje 30 enkratnih odmerkov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}><{mesec LLLL}>.

7. Navodila za injiciranje po korakih za bolnike/skrbnike

Pred uporabo zdravila Hepcludex morate najprej prebrati poglavja 1–6 teh navodil za uporabo.

Preden začnete zdravljenje s tem zdravilom na domu, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako zdravilo Hepcludex pripravite in injicirate. V tem vodniku so navodila, kako pripraviti in injicirati zdravilo Hepcludex. Če vam kar koli ni jasno, imate vprašanja, ali potrebujete več informacij ali pomoč, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Vzemite si čas, da skrbno pripravite in si injicirate zdravilo Hepcludex.

Če je bilo vašemu otroku predpisano zdravilo Hepcludex, vendar si ga ne more dati sam, upoštevajte, da vse informacije v teh navodilih za injiciranje po korakih za dajanje zdravila Hepcludex veljajo za vas kot otrokovega skrbnika.

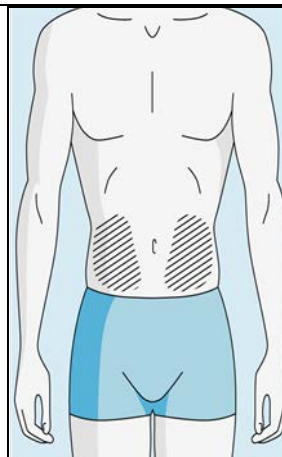
Otroci ali mladostniki si zdravilo lahko injicirajo sami šele, ko jih za to usposobi zdravstveni delavec, in pod nadzorom odraslega skrbnika.

Mesta za injiciranje

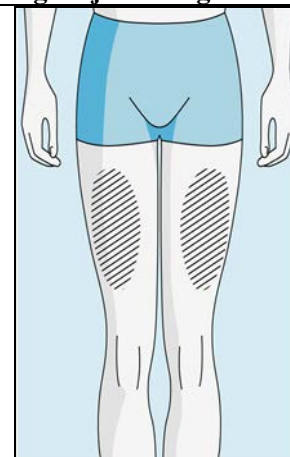
Najboljši mesti za injiciranje sta trebuh in zgornji del stegna, kot je prikazano na slikah. Da bi zmanjšali reakcije na mestu injiciranja, lahko redno menjavate mesto injiciranja zdravila Hepcludex.

Zdravila Hepcludex ne injicirajte v naslednje predele: koleno, dimlje, spodnji ali notranji del zadnjice, neposredno nad krvno žilo, okrog popka, brazgotinasto tkivo, modrico, materino znamenje, kirurško brazgotino, tetovažo ali opekline ali v mesto, kjer imate reakcijo na mestu injiciranja.

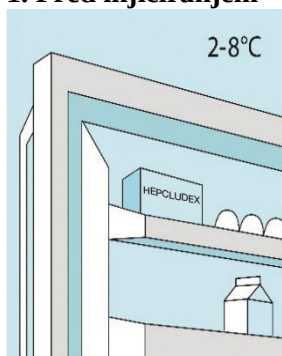
Trebuh



Zgornji del stegna

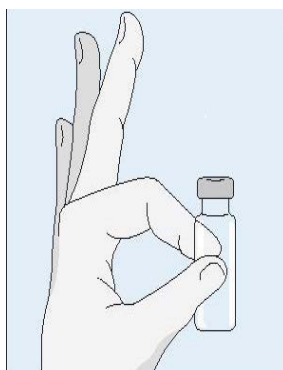


1. Pred injiciranjem



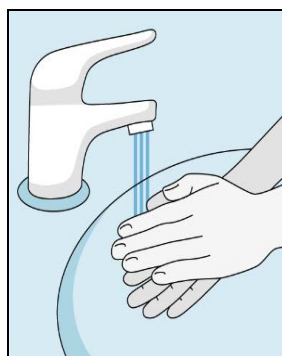
1A
Shranjevanje

Viale z zdravilom Hepcludex morate shranjevati v originalni ovojnini v hladilniku (2–8 °C) za zagotovitev zaščite zdravila Hepcludex pred svetlobo.



1B
Priprava odmerkov

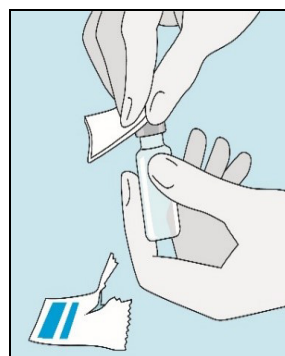
V nadaljevanju so navodila za raztapljanje enkratnega odmerka.



1C
Umivanje rok

Dobro si umijte roke z milom in toplo vodo ter jih posušite s čisto brisačo.

Ko imate čiste roke, se **ne** dotikajte ničesar, razen zdravila, pripomočkov in predela okrog mesta injiciranja.

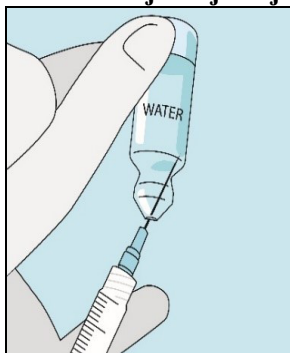


1D
Čiščenje vial

Obrišite zgornji del vial z novo alkoholno blazinico in počakajte, da se posuši na zraku.

Če se gumijastega vrha dotaknete po čiščenju, ga znova očistite z novo alkoholno blazinico.

2. Zmešajte injekcijo



2A
Povlecite sterilno vodo

Vzemite injekcijsko brizgo. Na injekcijsko brizgo namestite daljšo iglo.

Pomembno! Prepričajte se, da je igla z zamaškom tesno nameščena tako, da jo rahlo potisnete navzdol in zasučete v smeri urinega kazalca.

Odstranite plastični zamašek.

Odprite vialo s sterilno vodo za injekcije. Vstavite iglo v vialo in nežno obrnite vialo z vodo z zgornjim delom navzdol. Pazite, da bo konica igle vedno pod površino vode, da v injekcijsko brizgo ne vstopijo zračni mehurčki.

Počasi povlecite bat injekcijske brizge, da povlečete 1,0 ml sterilne vode v injekcijsko brizgo. Previdno odstranite injekcijsko iglo in injekcijsko brizgo iz viala.



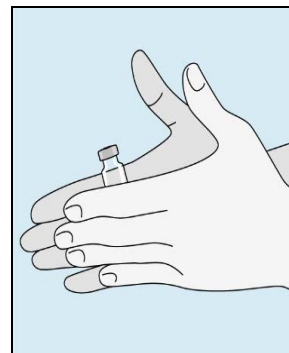
2B
Injicirajte sterilno vodo v prašek

Nežno potrkajte vialo z zdravilom Hepcludex, da zrahljate prašek.

Pod kotom vstavite iglo s sterilno vodo v vialo.

Počasi injicirajte sterilno vodo, tako da ob robu viala steče na prašek.

Odstranite iglo iz viala ter injekcijsko brizgo in iglo postavite na varno.



2C
Nežno premešajte zdravilo Hepcludex

S konico prsta 10 sekund nežno trkajte vialo z zdravilom Hepcludex, da se prašek začne raztapljati.

Nato nežno povaljajte vialo med dlanmi, da se temeljito zmeša. Prepričajte se, da prašek ni prilepljen na steno viala.

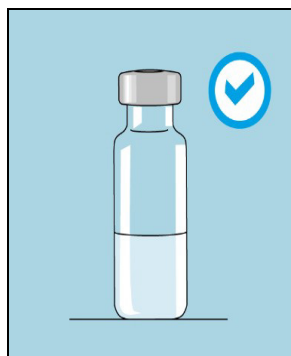
Pomembno! Viale ne stresajte. Pri stresanju se zdravilo zapeni in raztapljanje traja dlje časa.



2D
Preglejte zdravilo
Hepcludex

Ko se prašek začne raztapljati, ga odložite in počakajte, da se popolnoma raztopi.

Po tem ko ste vialo potrkali, lahko traja do 3 minute, da se raztopi.



2E
Zdravilo Hepcludex je pripravljeno za
injiciranje

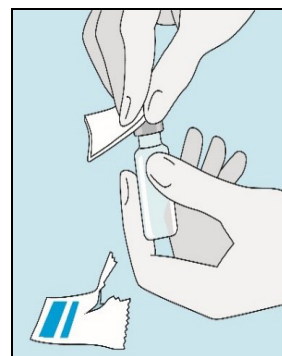
Ko je raztopina zdravila Hepcludex popolnoma zmešana, mora biti bistra.

Pomembno! Popolnoma raztopljeno zdravilo Hepcludex mora biti bistro in brez pene.

Če je raztopina videti penasta ali rumenkasta, še malo počakajte, da se raztopi. Če vidite mehurčke, nežno potrkajte vialo, dokler ne izginejo.

Če v raztopini vidite kakršne koli delce, ko je (popolnoma) raztopljena, te vialo ne uporabite. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, ki vam je dal zdravilo.

Rekonstituirano zdravilo Hepcludex morate uporabiti takoj.

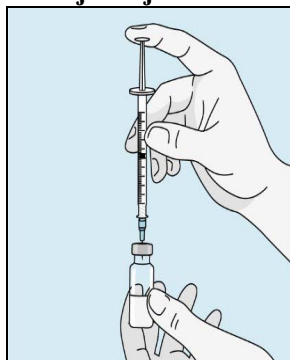


2F
Očistite vialo

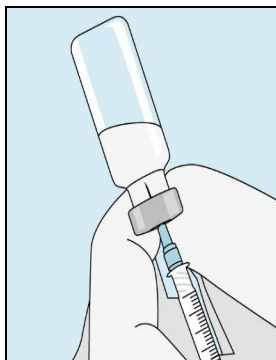
Znova očistite zgornji del vialo z zdravilom Hepcludex z novo alkoholno blazinico.

Počakajte, da se posuši na zraku.

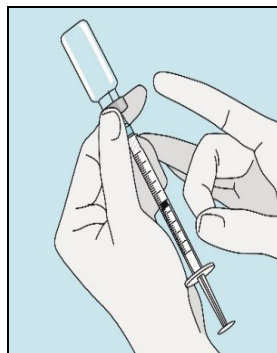
3. Injicirajte odmerek



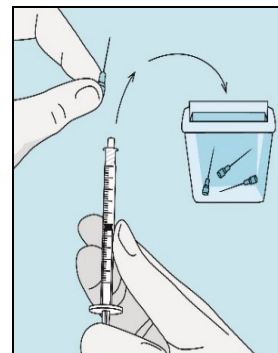
3A
Vstavite iglo v vialo



3B
Izvlecite zdravilo Hepcludex



3C
Zaključek priprave



3D
Zamenjajte in odstranite iglo

Vzemite injekcijsko brizgo.

Vstavite iglo v vialo s tekočim zdravilom Hepcludex.

Nežno obrnite vialo z zgornjim delom navzdol.

Pazite, da bo konica igle vedno pod površino raztopine zdravila Hepcludex, da v injekcijsko brizgo ne vstopijo zračni mehurčki.

Preverite količino, ki jo nameravate injicirati, na podlagi preglednice *Priporočeni odmerek* v poglavju 3 navodila za uporabo.

Nežno povlecite bat, da izvlečete količino tekočine, ki jo potrebujete.

Nežno potrkajte ali stresite injekcijsko brizgo in potisnite/povlecite bat, da odstranite morebiten zrak in mehurčke.

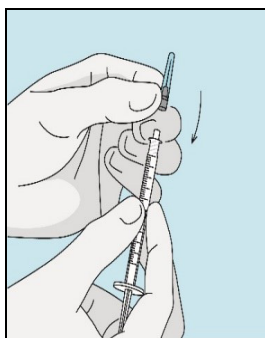
Da boste na koncu v injekcijski brizgi imeli pravo količino zdravila Hepcludex, boste morda morali povleči bat dlje od oznake na injekcijski brizgi.

Previdno odstranite iglo in injekcijsko brizgo iz vial.

Pomembno! Vialo po uporabi zavrzite, vključno z vso neporabljeno odvečno tekočino.

Snemite daljšo iglo z injekcijske brizge in jo pravilno odstranite, tako da se nihče ne more poškodovati.

Pomembno! Ne namestite plastičnega zamaška nazaj na iglo.



3E
Namestite iglo za
injiciranje

Namestite krajšo iglo na injekcijsko brizgo.

Pomembno!

Prepričajte se, da je igla z zamaškom tesno nameščena tako, da jo rahlo potisnete navzdol in zasučete v smeri urinega kazalca.

Odstranite plastični zamašek.



3F
Izberite mesto za
injiciranje

Izberite mesto injiciranja, ki se razlikuje od tistega, kamor ste zdravilo injicirali prejšnjikrat.

Očistite mesto injiciranja z novo alkoholno blazinico.

Začnite na sredini, pritisnite in očistite tako, da se s krožnimi gibi pomikate navzven.

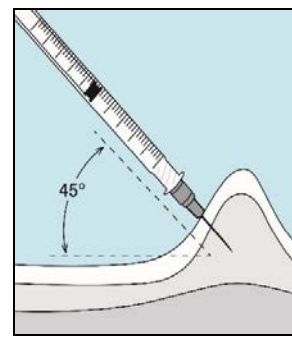
Pomembno!

Počakajte, da se mesto injiciranja posuši na zraku.



3G
Pripravite mesto za
injiciranje

Primite kožo, da nastane kožna guba in držite gubo na koži okrog mesta injiciranja.



3H
Injicirajte zdravilo
Hepcludex

Prebodite kožo pod kotom 45 stopinj. V kožo morate potisniti skoraj celo iglo.

Počasi potisnite bat do konca, da injicirate zdravilo Hepcludex.

Odstranite iglo iz kože.

Snemite iglo z injekcijske brizge in jo pravilno odstranite, tako da se nihče ne more poškodovati (glejte točko 3D).