

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HEPCLUDEX 2 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg bulevirtidu ve formě bulevirtid-acetátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Prášek je bílý až téměř bílý.

Po rekonstituci má roztok pH přibližně 9,0 a osmolalitu přibližně 300 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Hepcludex je určen k léčbě chronické infekce virem hepatitidy delta (HDV) v plazmě (nebo séru) HDV-RNA pozitivních dospělých pacientů a pediatrických pacientů ve věku 3 let a starších s tělesnou hmotností minimálně 10 kg s kompenzovaným onemocněním jater.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s infekcí HDV.

Dávkování

Bulevirtid se má podávat jednou denně (každých 24 hodin $\pm$ 4 hodiny) subkutánní injekcí jako monoterapie, nebo při souběžném podávání s analogem nukleosidu/nukleotidu k léčbě základní infekce virem hepatitidy B (HBV).

Doporučená dávka bulevirtidu u dospělých pacientů je 2 mg jednou denně.

Doporučená dávka bulevirtidu u pediatrických pacientů závisí na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce níže.

Dávkování u pediatrických pacientů léčených bulevirtidem v dávce 2 mg ve formě prášku pro injekční roztok

Tělesná hmotnost (kg)	Dávkování rekonstituovaného bulevirtidu ve formě prášku pro injekční roztok v dávce 2 mg (ml)	Denní dávka bulevirtidu
10 kg až <25 kg	0,5 ml	1 mg
25 kg až <35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg a výše	1 ml	2 mg

Pokud jde o souběžné podávání s analogy nukleosidů/nukleotidů k léčbě infekce HBV, viz bod 4.4.

Doba trvání léčby

Optimální délka léčby není známa. V léčbě se má pokračovat, dokud je spojena s klinickým přínosem.

Ukončení léčby je třeba zvážit v případě trvalé (6měsíční) sérokonverze HBsAg nebo ztráty virologické a biochemické odpovědi.

Vynechané dávky

Pokud byla injekce vynechána a od plánované doby podání neuplynuly více než čtyři hodiny, musí se injekce podat co nejdříve. Doba podání následující injekce se nepočítá od doby podání „záchranné“ injekce, nýbrž se řídí již dříve stanoveným plánem aplikace injekcí. Proto je nutné vrátit se následující den k obvyklému podávání injekcí ve stanovenou dobu.

Pokud byla injekce vynechána a od plánované doby podání uplynuly více než čtyři hodiny, nemá se vynechaná dávka podávat.

Následující injekce se podá podle obvyklého plánu (injekce předepsané dávky, bez zdvojnásobení) další den ve stanovenou dobu.

Pokud byla injekce omylem podána více než čtyři hodiny po plánovaném čase, musí se následující injekce podat obvyklým způsobem (tj. podle původního plánu).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

O podávání přípravku pacientům ve věku > 65 let nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné studie s bulevirtidem.

Funkci ledvin je třeba pečlivě monitorovat. Během léčby může dojít ke zvýšení hladin solí žlučových kyselin. Vzhledem k tomu, že soli žlučových kyselin se vylučují ledvinami, může být zvýšení jejich hladin výraznější u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh-Turcottova třída A) není úprava dávky nutná. Bezpečnost a účinnost bulevirtidu u pacientů s dekompenzovanou cirhózou nebyly stanoveny (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bulevirtidu u pacientů mladších 18 let nebyly v klinických studiích stanoveny. Doporučená dávka bulevirtidu pro pediatrické pacienty ve věku 3 let a starších s tělesnou hmotností minimálně 10 kg a kompenzovaným onemocněním jater je stanovena na základě modelování a simulace populační farmakokinetiky/farmakodynamiky (viz bod 5.2).

Způsob podání

Pouze subkutánní podání. Bulevirtid je možné podat injekčně do míst, jako je horní část stehna nebo břicho.

Je třeba, aby pacienti, kteří si přípravek podávají sami, nebo pečující osoby, které jim přípravek podávají, byli náležitě proškoleni, aby se minimalizovalo riziko reakcí v místě vpichu.

Pacienti podávající si přípravek sami nebo pečující osoba podávající přípravek pacientovi musí pečlivě dodržovat „Podrobné pokyny k podání injekce“, které jsou přiloženy v krabičce.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Genotyp HDV a HBV

V populacích v klinických studiích převládal genotyp HDV 1. Není známo, zda genotyp HDV či HBV ovlivňuje klinickou účinnost bulevirtidu.

Dekompenzované onemocnění jater

Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost bulevirtidu u pacientů s dekompenzovanou cirhózou nebyly stanoveny. Použití u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater se nedoporučuje.

Souběžná infekce HBV

Základní infekce HBV se má souběžně léčit dle stávajících doporučení k léčbě. Do klinické studie s bulevirtidem MYR202 byli zařazeni pouze pacienti se známkami aktivní hepatitidy navzdory léčbě analogem nukleosidu/nukleotidu; společně s bulevirtidem byl podáván tenofovir-disoproxil-fumarát. Doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu HBV-DNA.

Exacerbace hepatitidy po ukončení léčby

Prerušení léčby bulevirtidem může vést k reaktivaci infekcí HDV a HBV a exacerbaci hepatitidy. V případě ukončení léčby je třeba pečlivě sledovat testy jaterní funkce, včetně hladin aminotransferáz, jakož i virovou nálož HBV DNA a HDV RNA.

Souběžná infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) a virem hepatitidy C (HCV)

O pacientech se souběžnou infekcí HIV nebo HCV nejsou dostupné žádné údaje.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

In vitro bylo prokázáno, že určité léčivé přípravky mohou inhibovat cíl působení bulevirtidu – polypeptid kotransportující taurocholát sodný (NTCP). Souběžné podávání takových léčiv (jako jsou sulfasalazin, irbesartan, ezetimib, ritonavir a cyklosporin A) se nedoporučuje.

Jako preventivní opatření se vyžaduje pečlivé klinické sledování, pokud se souběžně s bulevirtidem podávají substráty NTCP (např. estron-3-sulfát, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin a hormony štítné žlázy). Je-li to možné, je třeba se souběžnému podávání těchto substrátů vyhnout.

In vitro byla pozorována inhibice transportérů OATP1B1/3 bulevirtidem, třebaže pouze při koncentraci $\geq 0,5 \mu\text{M}$, které se *in vivo* dosáhne pouze po podávání vysokých dávek bulevirtidu (10 mg subkutánně). Klinický význam těchto nálezů není znám. Jako preventivní opatření se vyžaduje pečlivé klinické sledování, pokud se souběžně s bulevirtidem podávají substráty OATP1B1/3 (např. atorvastatin, bosentan, docetaxel, fexofenadin, glekaprevir, glyburid (glibenklamid), grazoprevir, nateglinid, paklitaxel, paritaprevir, pitavastatin, pravastatin, repaglinid, rosuvastatin, simeprevir,

simvastatin, olmesartan, telmisartan, valsartan, voxilaprevir). Je-li to možné, je třeba se souběžnému podávání těchto substrátů vyhnout.

V klinické studii u zdravých subjektů nebyl při souběžném podávání tenofoviru a bulevirtidu zjištěn žádný dopad na farmakokinetiku tenofoviru.

In vitro nebyla pozorována žádná inhibice CYP bulevirtidem při klinicky významných koncentracích. V klinické studii bylo nicméně pozorováno přibližně 40% zvýšení geometrického průměru hodnot parciální $AUC_{2-4\text{ h}}$ souběžně podávaného midazolamu (substrát CYP3A4) v kombinaci s vysokou dávkou bulevirtidu (10 mg) a tenofoviru (245 mg), zatímco u tenofoviru samotného nebyl zjištěn žádný významný vliv na $AUC_{2-4\text{ h}}$ midazolamu. Jako preventivní opatření se vyžaduje pečlivé klinické sledování, pokud se souběžně s bulevirtidem podávají léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou citlivými substráty CYP3A4 (např. cyklosporin, karbamazepin, simvastatin, sirolimus a takrolimus).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání bulevirtidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky.

Podávání bulevirtidu v těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se bulevirtid vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto je na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro ženu nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání bulevirtidu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku bulevirtidu na fertilitu u lidí. Ve studiích na zvířatech nebyly zaznamenány žádné účinky bulevirtidu na páření a fertilitu samců či samic.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat, že během léčby bulevirtidem byly hlášeny závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou zvýšení hladin solí žlučových kyselin (velmi časté), bolest hlavy (velmi časté), pruritus (velmi časté) a reakce v místě vpichu (velmi časté). Zvýšení hladiny solí žlučových kyselin bylo obvykle asymptomatické a reverzibilní po ukončení léčby.

Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem je exacerbace hepatitidy po ukončení podávání bulevirtidu, což zřejmě souviselo s virologickým rebound efektem po ukončení léčby (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky jsou založeny na souhrnných údajích z klinických studií u dospělých a zkušenostech po uvedení na trh.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Časté	Eozinofilie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	Hypersenzitivita, včetně anafylaktické reakce ^a
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	Nauzea
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi časté	Zvýšení celkové hladiny solí žlučových kyselin
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Velmi časté	Pruritus
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Časté	Artralgie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté	Reakce v místě vpichu ^b
Časté	Únava
Časté	Onemocnění podobné chřipce

a Nežádoucí reakce zjištěné v rámci postmarketingového sledování

b Zahrnuje erytém v místě vpichu, reakci v místě vpichu, bolest v místě vpichu, induraci v místě vpichu, otok v místě vpichu, vyrážku v místě vpichu, hematom v místě vpichu, pruritus v místě vpichu a dermatitidu v místě injekce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení celkové hladiny solí žlučových kyselin

V klinických studiích bulevirtidu bylo velmi často pozorováno asymptomatické zvýšení hladin solí žlučových kyselin, které souvisí s mechanismem účinku bulevirtidu; zvýšení hladin solí žlučových kyselin odeznělo po ukončení léčby bulevirtidem.

Vzhledem k vylučování solí žlučových kyselin ledvinami může být zvýšení hladin solí žlučových kyselin větší u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobém dopadu (> 96 týdnů) tohoto zvýšení hladin solí žlučových kyselin vyvolaného bulevirtidem.

Reakce v místě vpichu

Bulevirtid je určen k subkutánní injekci, která je spojena s rizikem reakcí v místě vpichu, včetně otoku, zarudnutí, podráždění, svědění, infekce, hematomu, vyrážky, indurace a lokální bolesti. Tyto lokální reakce se s větší pravděpodobností objeví, pokud dojde k náhodnému špatnému umístění injekce nebo k náhodnému nesprávnému nasměrování roztoku do měkké tkáně.

Eozinofilie

U pacientů léčených bulevirtidem bylo běžně pozorováno zvýšení počtu eozinofilů; nebyly pozorovány žádné související klinické následky, jaterní nežádoucí účinky ani významné laboratorní abnormality související s játry.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

O předávkování bulevirtidem u lidí nejsou dostupné žádné údaje. Dojde-li k předávkování, musí být pacient sledován s ohledem na příznaky toxicity a dle potřeby mu musí být podána standardní podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika. ATC kód: J05AX28

Mechanismus účinku

Bulevirtid zabráňuje vstupu HBV a HDV do hepatocytů vazbou na a inaktivací NTCP, což je transportér solí žlučových kyselin v játrech sloužící jako základní receptor pro vstup HBV/HDV do buňky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost bulevirtidu byly zkoumány v jedné studii fáze III a ve dvou studiích fáze II, do kterých byli zařazeni pacienti s chronickou infekcí HDV a aktivní hepatitidou. Populace v těchto třech studiích byla převážně kavkazská s převládajícím genotypem HDV 1.

Studie MYR301

Ve studii 301 bylo randomizováno 100 ze 150 pacientů s chronickou infekcí HDV buď k okamžitému zahájení léčby bulevirtidem v dávce 2 mg jednou denně (n = 49), nebo k léčbě odložené po dobu 48 týdnů (n = 51). Randomizace byla stratifikována podle přítomnosti či nepřítomnosti kompenzované cirhózy.

U 49 pacientů ve skupině s okamžitým zahájením léčby byl průměrný věk 44 let; 61 % byli muži, 84 % byli běloši a 16 % byli Asijci. U 51 pacientů ve skupině s odloženou léčbou byl průměrný věk 41 let; 51 % byli muži, 78 % byli běloši a 22 % byli Asijci. Všechny 100 pacientů mělo infekci HDV s genotypem 1.

Mezi skupinou s okamžitým zahájením léčby a skupinou s odloženou léčbou byly výchozí charakteristiky vyvážené. U pacientů, kteří ve výchozím stavu dostávali 2 mg bulevirtidu, byla průměrná plazmatická HDV RNA 5,1 log₁₀ IU/ml, průměrná hladina ALT byla 108 U/l, 47 % pacientů mělo v anamnéze cirhózu a 53 % pacientů bylo dříve léčeno interferonem. V průběhu studie (do týdne 48) dostávalo 63 % těchto pacientů souběžně standardní léčbu základní infekce HBV: nejčastějšími souběžně podávanými léčivými přípravky byly přípravky obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát nebo tenofovir-alafenamid (49 %) a entekavir (14 %).

V tabulce níže jsou uvedeny virologické a biochemické výsledky u okamžitého zahájení léčby bulevirtidem v dávce 2 mg jednou denně a u odložené léčby v týdnu 48.

	Týden 48 ^a	
	Bulevirtid 2 mg (okamžité zahájení léčby) (n = 49)	Odložená léčba (n = 51)
Nedetekovatelná ^b HDV RNA nebo snížení HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml a normalizace ALT ^c	45 % ^d	2 %
Nedetekovatelná ^b HDV RNA nebo snížení HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml	71 % ^e	4 %
Normalizace ALT ^c	51 % ^e	12 %

- U prvního cílového parametru byla pro chybějící hodnoty použita metoda posledního sledování (LOCF), pokud se vztahovalo k onemocnění COVID-19; v ostatních případech chybějící = selhání; pro druhý a třetí cílový parametr chybějící = selhání.
- < dolní limit kvantifikace LLOQ (cíl nedetekován)
- Definována jako hodnota ALT v normálním rozmezí: ruská pracoviště ≤ 31 U/l u žen a ≤ 41 U/l u mužů; všechna ostatní pracoviště ≤ 34 U/l u žen a ≤ 49 U/l u mužů.
- p-hodnota < 0,0001.
- Nekontrolováno na multiplicitu.

Studie MYR202

Ve studii MYR202 bylo 56 ze 118 pacientů s chronickou infekcí HDV a s pokračující replikací viru, kteří již byli léčeni interferonem, měli kontraindikaci interferonu nebo měli cirhózu, randomizováno k podávání bulevirtidu v dávce 2 mg + TDF (n = 28) nebo samotného TDF (n = 28) po dobu 24 týdnů. V týdnu 24 dosáhlo 21 % pacientů ve skupině s bulevirtidem v dávce 2 mg + TDF kombinované odpovědi, 54 % dosáhlo nedetekovatelné HDV RNA (definované jako < limit detekce [LOD], kde LOD byl 14 IU/ml) nebo snížení o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml a 43 % dosáhlo normalizace ALT. V týdnu 24 nedosáhl žádný pacient ve skupině s TDF kombinované odpovědi, 4 % pacientů dosáhlo nedetekovatelné HDV RNA nebo snížení HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml a 7 % pacientů dosáhlo normalizace hladiny ALT (normální hodnota ALT byla definována jako ≤ 31 U/l u žen a ≤ 41 U/l u mužů).

Studie MYR203

Ve studii MYR203 bylo celkem 15 pacientů léčeno bulevirtidem v dávce 2 mg denně po dobu 48 týdnů. V tomto omezeném souboru dat se profily účinnosti a bezpečnosti podstatně nelišily od pacientů léčených po dobu 24 týdnů. U dvou pacientů došlo k virologickému průlomů, který zřejmě souvisel s nedodržením medikace.

Imunogenita

Bulevirtid má schopnost indukovat tvorbu protilátek proti léčivé látce (ADA), jak bylo detekováno v klinických studiích s použitím metody ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Ve studiích MYR203 a MYR301 bylo celkem 64 pacientů léčených bulevirtidem v dávce 2 mg v monoterapii po dobu 48 týdnů způsobilých ke stanovení prevalence ADA; 18 z těchto pacientů (28,1 %) bylo pozitivních na prevalenci ADA, přičemž z nich 3 pacienti (4,7 %) byli pozitivní na ADA na počátku studie.

Nebylo prokázáno, že by u těchto pacientů došlo ke změně farmakokinetiky, bezpečnosti nebo účinnosti bulevirtidu.

Pediatrická populace

Informace o použití u pediatrické populace viz body 4.2 a 5.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bulevirtidu byly charakterizovány po intravenózním a subkutánním podání. Expozice bulevirtidu se neúměrně zvýšila, zatímco zjevná clearance a zjevný distribuční objem se při vyšších dávkách snížily.

Distribuce

Odhadovaný distribuční objem je menší než celkový objem vody v těle. Vazba na proteiny v plazmě *in vitro* je vysoká, > 99 % bulevirtidu je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Nebyla provedena žádná studie biotransformace s bulevirtidem. Bulevirtid je lineární peptid sestávající z L-aminokyselin a očekává se, že bude rozkládán na menší peptidy a jednotlivé aminokyseliny. Neočekává se vznik aktivních metabolitů.

Na základě výsledků studií interakcí *in vitro* bulevirtid neinhiboval CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4.

Nebyla pozorována indukce CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4 bulevirtidem *in vitro*.

Na základě studií *in vitro* se neočekává žádná klinicky významná interakce s většinou běžných efluxních transportérů (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 a MATE2K) a transportérů vychytávání (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 a OCT2). Byla zjištěna specifická interakce *in vitro* s polypeptidy transportujícími organické anionty OATP1B1 a OATP1B3, přičemž hodnoty IC₅₀ činily po řadě 0,5 µM a 8,7 µM.

Eliminace

U zdravých dobrovolníků nebylo detekováno žádné vylučování bulevirtidu do moči. Předpokládá se, že hlavní cestou je eliminace vazbou na cíl (NTCP). Distribuce i eliminace po opakovaném podávání dávky byly sníženy v porovnání s hodnotami odhadovanými po první dávce. Akumulační poměry pro 2mg dávku byly pro C_{max} a AUC přibližně dvojnásobné. Předpokládá se, že ustáleného stavu je dosaženo během prvních týdnů podávání. Po dosažení maximálních koncentrací plazmatické hladiny klesaly s t_{1/2} 4–7 hodin.

Další zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné studie s bulevirtidem.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie s bulevirtidem.

Starší pacienti

O podávání přípravku pacientům starším 65 let nejsou dostupné žádné údaje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika bulevirtidu u pediatrických pacientů nebyla v klinické studii hodnocena. Doporučení pro dávkování u pediatrických pacientů ve věku 3 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 10 kg jsou založena na expozici odpovídající koncentraci bulevirtidu u pediatrických pacientů koncentracím pozorovaným u dospělých s infekcí HDV léčených bulevirtidem v dávce 2 mg jednou denně. Předpokládá se, že simulované plazmatické expozice v ustáleném stavu při dávkování bulevirtidu na základě tělesné hmotnosti (viz bod 4.2) podávaného jednou denně subkutánní injekcí u pediatrických

pacientů budou v rozsahu bezpečných a účinných hodnot expozice spojených s dávkou 2 mg bulevirtidu podávanou jednou denně subkutánní injekcí u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Vzhledem k povaze a mechanismu účinku nebyly provedeny žádné studie genotoxicity a kancerogenity.

Byla provedena studie prenatální a postnatální vývojové toxicity (PPND) u potkanů. Tato studie neprokázala žádnou toxicitu v souvislosti s bulevirtidem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitan sodný
Hydrogenuhličitan sodný
Mannitol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána na dobu dvou hodin při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná injekční lahvička s brombutylovou nebo chlorbutylovou pryžovou zátkou s odtrhovacím víčkem (hliníkový uzávěr s plastovým diskem).

Velikost balení: 30 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití a přebytečný nepoužitý přípravek se musí náležitě zlikvidovat. Pacientovi je třeba poskytnout vodu pro injekci, stříkačky (s nezbytnou stupnicí odpovídající podávané dávce), jehly a tampony s alkoholem.

Pokyny k použití

Injekční lahvičku s bulevirtidem je třeba vyndat z chladničky krátce před injekcí a odstranit modrý odtrhovací uzávěr. Ke stříkačce k jednorázovému použití se připojí jehla a do stříkačky se natáhne 1 ml vody pro injekci. Jehla s připojenou stříkačkou obsahující vodu pro injekci se poté zavede do injekční lahvičky s bulevirtidem pryžovou zátkou. Poté se voda pro injekci obsažená ve stříkačce vstříkne do injekční lahvičky s bulevirtidem a lahvička se důkladně protřepe, dokud se nezíská čirý roztok. Potřebný obsah pro podávanou dávku je nutné natáhnout z injekční lahvičky s bulevirtidem zpět do té samé stříkačky se stejnou jehlou (viz tabulka níže).

Potřebné objemy dávky, které je nutné natáhnout pro podání bulevirtidu

Dávka bulevirtidu	Potřebný objem rekonstituovaného bulevirtidu, který se má natáhnout
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

Poté se jehla musí odpojit od stříkačky. Ke stříkačce se připojí subkutánní jehla a před podáním injekce se odstraní všechny zbylé vzduchové bubliny. Následně se obsah injekční lahvičky s bulevirtidem podá subkutánně.

Likvidace léčivého přípravku a pomocných součástí

Se všemi použitými součástmi / odpadem je třeba zacházet v souladu se stávajícími předpisy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1446/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. července 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 17. července 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

1. Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

2. Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

1. na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
2. při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

HEPCLUDEX 2 mg prášek pro injekční roztok
bulevirtid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg bulevirtidu (ve formě bulevirtid-acetátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
30 injekčních lahviček k jednorázovému použití

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání po rekonstituci.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1446/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

HEPCLUDEX

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

HEPCLUDEX 2 mg prášek pro injekci
bulevirtid
Subkutánní podání po rekonstituci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 mg

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Hepcludex 2 mg prášek pro injekční roztok bulevirtid

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hepcludex a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hepcludex používat
3. Jak se přípravek Hepcludex používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hepcludex uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Podrobné pokyny k podání injekce

Pokud byl přípravek Hepcludex předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny informace uvedené v této příbalové informaci jsou určeny Vašemu dítěti (v takovém případě čtete „Vaše dítě“ namísto „Vy“).

1. Co je přípravek Hepcludex a k čemu se používá

Co je přípravek Hepcludex

Přípravek Hepcludex obsahuje léčivou látku bulevirtid, což je antivirotikum (látko s protivirovým účinkem).

K čemu se přípravek Hepcludex používá

Přípravek Hepcludex se používá k léčbě dlouhodobé (chronické) infekce virem hepatitidy delta (HDV) u dospělých a dětí ve věku 3 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 10 kg s kompenzovaným onemocněním jater (pokud játra ještě celkem dobře fungují).

Infekce virem hepatitidy delta způsobuje zánět jater.

Jak přípravek Hepcludex působí

Virus HDV využívá určitý protein v jaterních buňkách k proniknutí do těchto buněk. Bulevirtid, léčivá látka tohoto přípravku, tento protein blokuje, a tak brání proniknutí HDV do jaterních buněk. To omezuje šíření HDV v játrech a zmírňuje zánět.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hepcludex používat

Nepoužívejte přípravek Hepcludex

1. jestliže jste alergický(á) na bulevirtid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek používat.

Upozornění a opatření

Neukončujte léčbu přípravkem Hepcludex, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Ukončení léčby může vrátit infekci a zhoršit Vaše onemocnění.

Před použitím přípravku Hepcludex se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

1. jestliže Vaše játra nefungují dostatečně dobře – není známo, jak přípravek Hepcludex působí za takových okolností; pokud Vaše játra nefungují dobře, používání přípravku Hepcludex se nedoporučuje,
2. jestliže jste prodělal(a) onemocnění ledvin nebo testy ukázaly, že máte problémy s ledvinami. Váš lékař může před léčbou a během léčby nařídit krevní testy, aby zkontroloval, jak Vám fungují ledviny,
3. jestliže máte infekci HIV nebo hepatitidu C – není známo, jak přípravek Hepcludex působí za takových okolností; Váš lékař může nařídit krevní testy ke kontrole stavu Vaší infekce virem HIV nebo hepatitidy C.

Děti a dospívající

Děti mladší 3 let nebo s tělesnou hmotností méně než 10 kg nesmějí být přípravkem Hepcludex léčeny.

Další léčivé přípravky a přípravek Hepcludex

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou zvýšit nežádoucí účinky přípravku Hepcludex a nemají se používat současně. Proto je obzvlášť důležité informovat lékaře, jestliže užíváte některý z těchto léků:

1. cyklosporin, lék na potlačení imunitního systému,
2. ezetimib, používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi,
3. irbesartan, používaný k léčbě vysokého krevního tlaku a onemocnění srdce,
4. ritonavir, používaný k léčbě infekce HIV,
5. sulfasalazin [používaný k léčbě revmatoidní artritidy (zánětu kloubů), ulcerózní kolitidy (zánětu tlustého střeva) a Crohnovy choroby].

Některé léky mohou zvýšit nebo snížit účinky přípravku Hepcludex, pokud se používají současně.

V některých případech budete muset podstoupit určitá vyšetření nebo Vám může lékař změnit dávku nebo Vás pravidelně sledovat:

1. protinádorové léčivé přípravky (např. dasatinib, docetaxel, ibrutinib, paklitaxel),
2. antihistaminika používaná k léčbě alergií (např. ebastin, fexofenadin),
3. léky k léčbě imunitního systému (např. everolimus, sirolimus, takrolimus),
4. léky k léčbě hepatitidy C a infekce HIV (např. darunavir, glekaprevir, grazoprevir, indinavir, maravirok, paritaprevir, sachinavir, simeprevir, tipranavir, voxilaprevir),
5. léky k léčbě cukrovky (např. glibenklamid, nateglinid, repaglinid),
6. léky k léčbě erektilní dysfunkce (např. avanafil, sildenafil, vardenafil),
7. léky k léčbě vysokého krevního tlaku a onemocnění srdce (např. olmesartan, telmisartan, valsartan),

8. statiny, léky používané k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi (např. atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin),
9. hormony štítné žlázy, používané k léčbě problémů se štítnou žlázou,
10. alfentanil, opioid používaný k léčbě silné bolesti,
11. bosentan, používaný k léčbě plicní arteriální hypertenze,
12. buspiron, lék k léčbě úzkosti,
13. budesonid, používaný k léčbě astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci,
14. konivaptan a tolvaptan, používané k léčbě nízké hladiny sodíku,
15. darifenacin, používaný k léčbě močové inkontinence (únik moči),
16. dronedaron, lék k léčbě srdečních arytmií,
17. eletriptan, používaný k léčbě migrenózních bolestí hlavy,
18. eplerenon, používaný k léčbě vysokého krevního tlaku,
19. estron-3-sulfát, hormonální lék používaný po menopauze,
20. felodipin a nisoldipin (k léčbě onemocnění srdce),
21. lomitapid, používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi,
22. lurasidon a kvetiapin, antipsychotika na psychiatrické poruchy,
23. midazolam a triazolam, léky k léčbě nespavosti a k anestezii (k zabránění bolesti během chirurgického výkonu),
24. naloxegol, používaný k léčbě závislosti na opioidních analgetikách používaných k léčbě silné bolesti,
25. tikagrelor, používaný k zabránění srážení krve.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Tento přípravek nepoužívejte, pokud Vám to výslovně nedoporučil lékař.

Jste-li ve věku, kdy můžete otěhotnět, nesmíte tento lék používat, aniž byste používala účinnou antikoncepci.

Poraďte se se svým lékařem, zda byste měla během používání přípravku Hepcludex kojit. Není známo, zda se může přípravek Hepcludex vylučovat do mateřského mléka. Proto je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku Hepcludex.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Závratě a únava jsou nežádoucí účinky, které mohou narušit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Máte-li jakékoli obavy, zeptejte se svého lékaře.

Hepcludex obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hepcludex používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávkování

Přípravek Hepcludex se podává jednou denně injekcí těsně pod kůži (podkožní injekcí). Lékař a zdravotní sestra Vám ukážou, jak připravit a podat injekci přípravku Hepcludex. Tato příbalová informace obsahuje podrobné pokyny k podání injekce, které Vám pomohou při injekčním podání přípravku (viz bod 7).

Doporučená dávka

Doporučená dávka přípravku Hepcludex u dospělých je 2 mg jednou denně.

Doporučená dávka přípravku Hepcludex u pacientů ve věku od 3 let do méně než 18 let závisí na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce níže.

Věk/tělesná hmotnost	Dávka	Množství k injekčnímu podání
Děti ve věku 3 let a starší s tělesnou hmotností 35 kg a více	2 mg jednou denně	1,0 ml
Děti ve věku 3 let a starší s tělesnou hmotností alespoň 25 kg, ale méně než 35 kg	1,5 mg jednou denně	0,75 ml
Děti ve věku 3 let a starší s tělesnou hmotností alespoň 10 kg, ale méně než 25 kg	1 mg jednou denně	0,5 ml

Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete muset tento přípravek používat.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hepcludex, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste možná použil(a) více přípravku, než jste měl(a), sdělte to okamžitě svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hepcludex

Pokud uplynuly méně než čtyři hodiny od vynechané dávky přípravku Hepcludex, podejte si vynechanou dávku co nejdříve a další plánovanou dávku použijte v obvyklou dobu.

Pokud uplynuly více než čtyři hodiny od vynechané dávky přípravku Hepcludex, vynechanou dávku **nepoužívejte**. Další dávku přípravku si podejte následující den v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Informujte svého lékaře, jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Hepcludex.

Pokud přestanete používat přípravek Hepcludex

Pokud již nechcete pokračovat v léčbě přípravkem Hepcludex, poraďte se před ukončením léčby se svým lékařem. Ukončení léčby může vrátit infekci a zhoršit Vaše onemocnění. Okamžitě informujte svého lékaře o jakýchkoli změnách příznaků po ukončení léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání přípravku Hepcludex, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků nebo si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři.

Tento nežádoucí účinek je **velmi častý** (může postihnout více než 1 osobu z 10):

- bolest hlavy,
- svědění,
- reakce v místě vpichu, které mohou zahrnovat otok, zarudnutí, podráždění, tvorbu modřin, svědění, vyrážku, zatvrdnutí, infekci nebo místní bolest.

Tyto nežádoucí účinky jsou **časté** (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- závratě,
- pocit na zvracení,
- únava,

- onemocnění podobné chřipce,
- bolest kloubů,

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- alergické reakce, včetně anafylaktické reakce (náhlá, život ohrožující alergická reakce).

Příznaky alergických reakcí mohou zahrnovat:

- dušnost nebo sípání,
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (angioedém),
- kožní vyrážky,
- změny krevního tlaku nebo srdeční frekvence.

Příznaky anafylaktické reakce se podobají příznakům alergické reakce, jsou však závažnější a vyžadují okamžitou lékařskou péči.

Krevní testy mohou rovněž prokázat:

- zvýšení hladiny žlučových kyselin v krvi (velmi časté),
- zvýšení počtu bílých krvinek (eozinofilů) (časté).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hepcludex uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok je třeba použít okamžitě. Pokud to však není možné, lze jej uchovávat po dobu až dvou hodin při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky či použité jehly do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak bezpečně zlikvidovat léčivé přípravky a použité jehly.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hepcludex obsahuje

Léčivou látkou je bulevirtid. Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg bulevirtidu ve formě bulevirtid-acetátu.

Dalšími složkami jsou: uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, mannitol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

Jak přípravek Hepcludex vypadá a co obsahuje toto balení

Bulevirtid je ve formě prášku pro injekční roztok a je dodáván jako bílý až téměř bílý prášek. Jedna krabička obsahuje 30 jednorázových dávek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

7. Podrobné pokyny k podání injekce pro pacienty/pečující osoby

Před použitím přípravku Hepcludex si musíte nejprve přečíst body 1-6 této příbalové informace.

Než zahájíte léčbu tímto léčivým přípravkem v domácím prostředí, Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak připravit a podat injekci přípravku Hepcludex. Tyto pokyny Vám ukážou, jak přípravek Hepcludex připravit a injekčně podat. Pokud Vám něco není jasné nebo máte otázky či potřebujete více informací nebo pomoc, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Udělejte si čas na pečlivou přípravu a podání injekce přípravku Hepcludex.

Pokud byl přípravek Hepcludex předepsán Vašemu dítěti, ale dítě si jej není schopno podat samo, mějte na paměti, že všechny informace v těchto pokynech k podání injekce přípravku Hepcludex jsou určeny Vám jako pečující osobě.

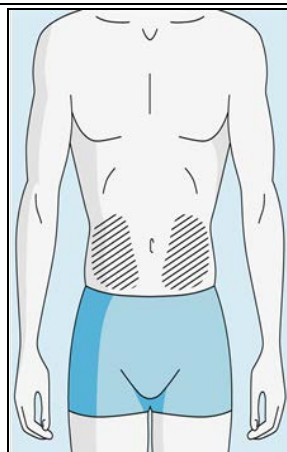
Děti nebo dospívající si smí sami aplikovat injekci pouze po zaškolení zdravotnickým pracovníkem a pod dohledem dospělé pečující osoby.

Místa vpichu

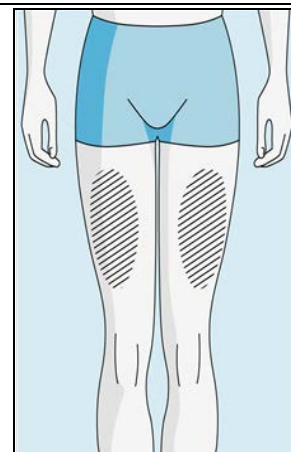
Nejvhodnějšími místy k podání injekce jsou břicho a horní část stehen, jak je znázorněno na obrázcích. Abyste omezil(a) reakce v místě vpichu, pravidelně měňte místo vpichu injekce přípravku Hepcludex.

Přípravek Hepcludex nepodávejte injekčně do těchto míst: kolena, třísla, dolní nebo vnitřní strana hýždí, místa přímo nad krevní cévou, okolí pupku, zjizvená tkáň, modřina, pigmentová skvrna, pooperační jizva, tetování nebo popálenina nebo tam, kde se vyskytla reakce v místě vpichu.

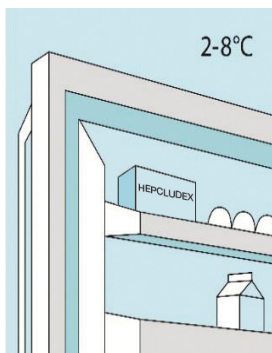
Břicho



Horní část stehen

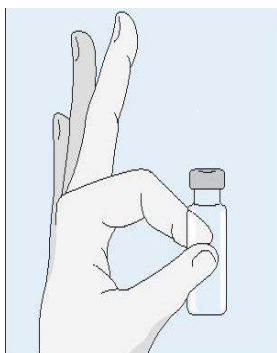


1. Před podáním injekce



1A
Uchovávání

Injekční lahvičky s přípravkem Hepcludex se musí uchovávat v původním obalu v chladničce (2 °C – 8 °C), aby byl přípravek Hepcludex chráněn před světlem.



1B
Příprava dávky

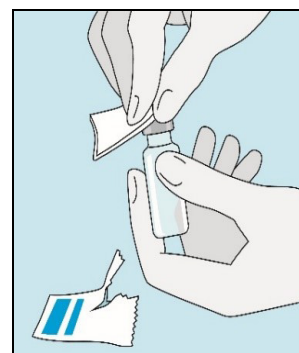
Následující pokyny se týkají rozpuštění jednorázové dávky.



1C
Umyjte si ruce

Umyjte si důkladně ruce mýdlem a teplou vodou a osušte si je čistým ručníkem.

Jakmile máte ruce čisté, **nedotýkejte se** ničeho jiného než léčivého přípravku, pomůcek a okolí místa vpichu.

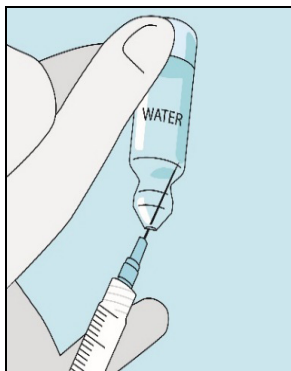


1D
Očistěte vrchní část injekční lahvičky

Otřete vrchní část injekční lahvičky novým tamponem s alkoholem a nechte ji oschnout na vzduchu.

Pokud se po očištění dotknete vrchní části pryžové zátky, očistěte ji znovu novým tamponem s alkoholem.

2. Příprava injekce



2A
Natáhněte vodu pro injekci

Uchopte stříkačku. Nasad'te na ni delší injekční jehlu.

Důležité! Ujistěte se, že jehla s krytkou je pevně usazena. Zatláchte ji lehce dolů a zároveň s ní otáčejte ve směru hodinových ručiček.

Sundejte plastovou krytku.

Otevřete injekční lahvičku s vodou pro injekci. Zaveďte jehlu do injekční lahvičky a injekční lahvičku s vodou opatrně převraťte dnem vzhůru. Ujistěte se, že konec jehly je stále pod hladinou vody, abyste zabránil(a) proniknutí vzduchových bublin do stříkačky.

Pomalu táhněte píst dozadu, abyste do stříkačky natáhl(a) 1,0 ml vody pro injekci. Opatrně vytáhněte jehlu se stříkačkou z injekční lahvičky.



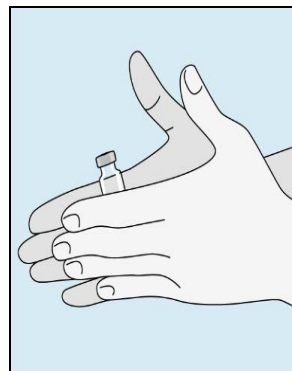
2B
Vstříkněte vodu pro injekci do prášku

Jemně poklepejte na injekční lahvičku s přípravkem Hepcludex, aby se prášek uvolnil.

Zaveďte nakloněnou jehlu s vodou pro injekci do injekční lahvičky.

Pomalu vstříkujte vodu pro injekci, aby mohla odkapávat po stěně injekční lahvičky do prášku.

Vytáhněte jehlu z injekční lahvičky a stříkačku s jehlou uložte na bezpečné místo.

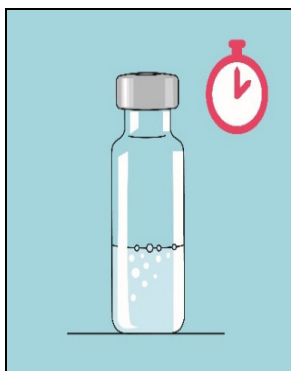


2C
Jemně připravte Hepcludex promíchejte

Jemně poklepávejte špičkou prstu na injekční lahvičku s přípravkem Hepcludex po dobu 10 sekund, aby se prášek začal rozpouštět.

Poté injekční lahvičku jemně rolujte mezi dlaněmi, aby se obsah důkladně promíchal. Ujistěte se, že na stěně injekční lahvičky neulpěl žádný prášek.

Důležité! Netřepejte injekční lahvičkou. Třepání vede k napěnění léčivého přípravku a rozpouštění pak trvá mnohem déle.



2D
Zkontrolujte přípravek Hepcludex zrakem

Jakmile se prášek začne rozpouštět, postavte injekční lahvičku stranou, dokud se zcela nerozpustí.

Po poklepávání může trvat až tři minuty, než se prášek rozpustí.



2E
Přípravek Hepcludex je připraven k injekčnímu podání

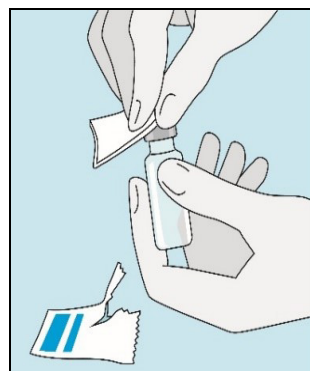
Jakmile je zcela promíchán, má být roztok přípravku Hepcludex čirý.

Důležité! Zcela rozpuštěný přípravek Hepcludex má být čirý a bez pěny.

Jestliže je roztok napěněný nebo nažloutlý, nechte ho ještě chvíli rozpouštět. Pokud si všimnete bublin, jemně poklepejte na lahvičku, dokud bubliny nezmizí.

Jestliže po (úplném) rozpuštění zaznamenáte v roztoku nějaké částice, injekční lahvičku nepoužívejte. Kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka, který Vám ji vydal.

Rekonstituovaný roztok přípravku Hepcludex musí být okamžitě použit.

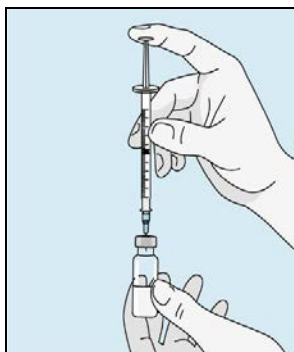


2F
Očistěte injekční lahvičku

Znovu očistěte vrchní část injekční lahvičky s přípravkem Hepcludex novým tamponem s alkoholem.

Nechte ji oschnout na vzduchu.

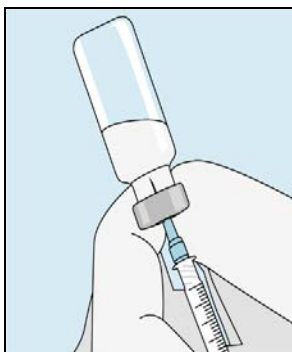
3. Podání injekce



3A **Zaveďte jehlu do injekční lahvičky**

Uchopte stříkačku.

Zaveďte jehlu do injekční lahvičky s rozpuštěným přípravkem Hepcludex.



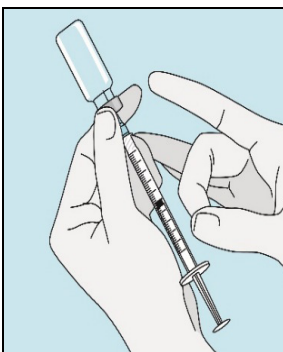
3B **Natáhněte přípravek Hepcludex**

Opatrně obraťte injekční lahvičku dnem vzhůru.

Ujistěte se, že konec jehly je stále pod hladinou roztoku přípravku Hepcludex, abyste zabránil(a) proniknutí vzduchových bublin do stříkačky.

Dvakrát zkontrolujte množství k injekční aplikaci dle tabulky *Doporučená dávka* v bodě 3 příbalové informace.

Pomalů zatáhněte za píst, abyste natáhl(a) potřebné množství tekutiny.



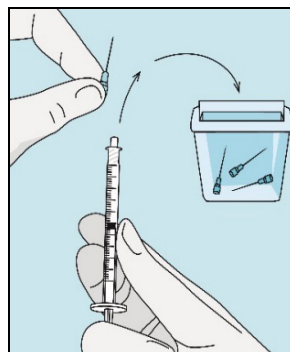
3C **Dokončení přípravy**

Jemně poklepejte na stříkačku nebo do ní cvrkněte a zatlačte na píst nebo za něj zatáhněte, abyste odstranil(a) přebytečný vzduch a bubliny.

Abyste zajistil(a), že budete mít ve stříkačce správné množství přípravku Hepcludex, budete možná muset píst potáhnout až za značku 1,0 ml.

Opatrně vytáhněte jehlu se stříkačkou z injekční lahvičky.

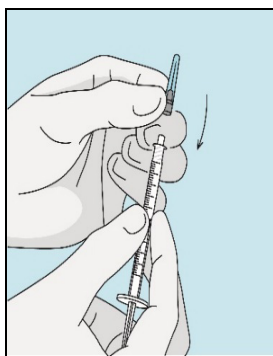
Důležité! Po použití injekční lahvičky zlikvidujte včetně nespotřebované přebytečné tekutiny.



3D **Vyměňte a zlikvidujte jehlu**

Odejměte delší jehlu ze stříkačky a řádně ji zlikvidujte, aby se o ni nemohl nikdo poranit.

Důležité! Nedávejte plastovou krytku zpět na jehlu.



3E
**Přípevněte jehlu na
injekční stříkačku**

Nasad'te na stříkačku kratší jehlu.

Důležité! Ujistěte se, že jehla s krytkou je pevně usazena. Zatlačte ji lehce dolů a zároveň s ní otáčejte ve směru hodinových ručiček.

Sundejte plastovou krytku.



3F
Zvolte místo vpichu

Zvolte jiné místo, než jaké jste použil(a) pro poslední injekci.

Očistěte místo vpichu novým tamponem s alkoholem.

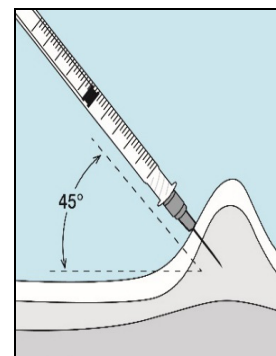
Začněte uprostřed, přitlačte a očistěte místo vpichu krouživým pohybem, přičemž postupujte od středu ven.

Důležité! Nechte místo vpichu oschnout na vzduchu.



3G
**Připravte místo
vpichu**

Uchopte kožní záhyb okolo místa vpichu mezi prsty a držte jej.



3H
**Podejte injekci
přípravku Hepcludex**

Propíchněte kůži pod úhlem 45°. Jehlu je třeba zavést téměř celou.

Pomalou stlačte píst až na doraz, abyste injikoval(a) přípravek Hepcludex.

Vytáhněte jehlu z kůže.

Odejměte jehlu ze stříkačky a jehlu i stříkačku řádně zlikvidujte, aby se nikdo nemohl poranit (viz bod 3D).