

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мирклудекс Б, 2 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: булевиртид.

Каждый флакон содержит 2 мг булевиртида (в виде ацетата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Порошок или лиофилизированная масса от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Мирклудекс Б показан к применению у взрослых для лечения хронического гепатита В с дельта-агентом (хронического гепатита D).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 2 мг 1 раз в сутки. Препарат вводят ежедневно, в одно и то же время, 1 раз в сутки подкожно.

С учетом того, что на данный момент доступны данные по безопасности и эффективности применения препарата Мирклудекс Б в течение 48 недель, рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. По мере получения новых клинических данных возможно увеличение длительности терапии.

Пропуск дозы

Если инъекция препарата была пропущена, и прошло менее 4 часов от запланированного времени следующей инъекции, то пациенту следует незамедлительно выполнить инъекцию и вернуться к обычному режиму применения препарата в установленное время.

Если инъекция препарата была пропущена, и прошло более 4 часов от запланированного времени следующей инъекции, то пациенту не следует выполнять пропущенную инъекцию, а следующее введение препарата проводить как обычно (то есть, вводить назначенную дозу 2 мг, не удваивать) в установленное время на следующий день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении препарата Мирклудекс Б у лиц старше 65 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Данные о применении препарата Мирклудекс Б у пациентов с нарушениями функции почек отсутствуют. Препарат не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Опыт, полученный в клинических исследованиях, свидетельствует о том, что у пациентов с компенсированным циррозом печени (у которых уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) превышает верхнюю границу нормы не более, чем в 10 раз и класс тяжести печеночной недостаточности по шкале Чайлд-Пью не более 6 баллов) коррекция дозы не требуется.

Данные о применении препарата Мирклудекс Б у больных с декомпенсированным циррозом печени (классы В и С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют. Применение препарата у данной группы пациентов не рекомендуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мирклудекс Б у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно. Препарат вводят в область плеча, переднюю поверхность бедра или переднюю брюшную стенку. Необходимо менять место каждой последующей инъекции и вводить препарат в область, где отсутствует местная реакция на инъекцию.

Перед первым использованием препарата врач должен проинструктировать пациентов и лиц, ухаживающих за ними, о правилах подготовки к инъекции, проведения инъекции, утилизации использованных шприцев и игл.

Лица, осуществляющие уход за пациентами, должны немедленно обратиться к врачу при случайном уколе иглой после проведения инъекции больному.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к булевиртиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В ходе клинических исследований отмечены случаи повышения активности АЛТ после окончания терапии препаратом Мирклудекс Б. Повышение активности фермента может быть связано с реактивацией вируса гепатита D (HDV) после отмены препарата, что часто наблюдается при применении противовирусных средств.

Прекращение лечения препаратом Мирклудекс Б может привести к реактивации инфекции вируса гепатита В (HBV) и повышению уровня печеночных аминотрансфераз в крови. В связи с этим рекомендуется контролировать вирусную нагрузку HBV и активность печеночных аминотрансфераз и оценивать целесообразность терапии для подавления HBV-инфекции после отмены препарата Мирклудекс Б.

Во время лечения препаратом Мирклудекс Б наблюдалось бессимптомное и обратимое повышение уровня желчных кислот в крови. Эта реакция предсказуема и связана с механизмом действия препарата – специфическим ингибированием переносчика желчных кислот NTCP (см. раздел 5.1.).

Вспомогательные вещества

В состав препарата входит натрий.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 флакон (2 мг), то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Совместное применение с препаратами для лечения гепатита В, включая аналоги нуклеотидов/нуклеозидов и пэгинтерферон альфа-2а, изучено недостаточно.

Исследования *in vitro* не выявили клинического значимого влияния препарата Мирклудекс Б на активность ферментов цитохрома P450, поэтому лекарственные взаимодействия, опосредованные этими ферментами, маловероятны.

Взаимодействие с тенофовиrom

Одновременное применение тенофовира в дозе 300 мг и препарата Мирклудекс Б не выявило клинически значимого изменения в фармакокинетике препаратов, что дает основания предполагать, что эти препараты можно безопасно комбинировать без модификации доз.

Экскрецию тенофовира почками за период 24 ч оценивали без совместного введения препарата Мирклудекс Б и с совместным введением препарата Мирклудекс Б (состояние равновесия). Препарат Мирклудекс Б не выводится почками и не изменяет количество тенофовира, экскретируемого с мочой.

Взаимодействие с пегилированным интерфероном

При применении препарата Мирклудекс Б с пэгинтерфероном альфа-2а изменений частоты и тяжести побочных эффектов по сравнению с монотерапией этими препаратами не наблюдалось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических исследований у беременных женщин не проводилось. Применение препарата при беременности не рекомендуется.

Лактация

Клинических исследований в период лактации не проводилось. Применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендуется.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и работе с механизмами во время терапии, так как препарат Мирклудекс Б может вызывать головокружение.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными явлениями были отклонения лабораторных показателей легкой и средней степени тяжести, преимущественно обратимые, а также реакции в месте введения легкой степени тяжести, которые проходили самостоятельно.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA. Данные представлены на основании клинических исследований препарата.

- *Инфекции и инвазии:* инфекция дыхательных путей; обострение вирусного гепатита после отмены препарата.
- *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* эозинофилия, лейкопения, нейтропения, ретикулоцитоз, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, лимфопения.
- *Нарушения со стороны иммунной системы:* аллергические реакции.

- *Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, слабость, сонливость.
- *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* одышка.
- *Желудочно-кишечные нарушения:* тошнота, вздутие живота.
- *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* эритема, гипергидроз.
- *Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:* боль в суставах, мышечный спазм.
- *Общие нарушения и реакции в месте введения:* гриппоподобный синдром; астения; гематома, покраснение, зуд, реакция в месте инъекции.
- *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение уровня желчных кислот в крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности амилазы, повышение активности липазы, повышение уровня билирубина, повышение уровня креатинина в крови, повышение международного нормализованного отношения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Данных об острой передозировке препарата не имеется. Специфический антидот неизвестен. При первом применении необходимо тщательно контролировать состояние пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; другие противовирусные средства.

Код АТХ: J05AX28

Механизм действия

Препарат Мирклудекс Б – представитель нового класса противовирусных средств – ингибиторов проникновения HBV и HDV в клетку. Препарат Мирклудекс Б содержит действующее вещество булевиртид, которое представляет собой синтетический аналог состоящего из 47 аминокислот липопептидного фрагмента большого белка внешней оболочки HBV (HBV-L), связанный на N-конце с миристиновой кислотой. Механизм противовирусного действия препарата объясняется высокоспецифичным и стабильным связыванием с расположенным на поверхности гепатоцитов полипептидом NTCP/SLC10A1 (транспортным белком, отвечающим за реабсорбцию желчных кислот в печени), который используется HBV и HDV в качестве рецептора для проникновения в клетку.

Фармакодинамические эффекты

Образуя стабильную связь с NTCP/SLC10A1, препарат Мирклудекс Б препятствует присоединению к нему HBV и HDV и тем самым блокирует проникновение вирусов в клетку и последующие этапы их репликации. Благодаря этому нарушается жизненный цикл вирусов, не происходит образования новых вирусных частиц и их проникновения в здоровые гепатоциты. Наряду со снижением вирусной нагрузки происходит уменьшение воспалительного и цитолитического процессов в печени, что проявляется снижением сывороточной активности печеночных аминотрансфераз. Снижение воспаления приводит к замедлению прогрессирования фиброза и цирроза печени и уменьшает риск связанных с ними осложнений.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования с участием больных хроническим гепатитом В с дельта-агентом показали дозозависимое снижение вирусной нагрузки (РНК HDV). Был получен биохимический ответ (снижение активности аминотрансфераз), что свидетельствует о снижении воспалительного процесса и связанного с ним риска прогрессирования цирроза и его осложнений. Кроме этого, при совместном применении препарата Мирклудекс Б в суточной дозировке 2 мг с пэгинтерфероном альфа-2а у части пациентов была достигнута элиминация HBsAg.

Резистентность

Учитывая механизм действия препарата Мирклудекс Б, развитие резистентности вируса к

нему маловероятно. Экспериментальные исследования и клинический опыт применения препарата в течение 24 недель и более свидетельствуют, что резистентность HDV и HBV к препарату не возникает.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При подкожном введении препарат Мирклудекс Б характеризуется высокой биодоступностью (85%). Препарат быстро всасывается в системный кровоток; время достижения максимальной сывороточной концентрации (T_{max}) при подкожном введении препарата в дозе 2 мг составляет 0,5 ч.

Распределение

Препарат характеризуется дозозависимой фармакокинетикой, описываемой двухкамерной моделью мишень-опосредованного распределения препарата. При однократном подкожном введении дозы 2 мг/сут максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) составляет 11,55 нг/мл, при многократном – 17,76 нг/мл. Площадь под кривой «концентрация-время» после однократного и многократного введения препарата в дозе 2 мг/сут составляет 45,84 и 88,25 нг×ч/мл соответственно.

Биотрансформация

Будучи линейным полипептидом, состоящим из L-аминокислот, препарат метаболизируется путем расщепления до аминокислот с последующим распадом до воды, углекислого газа, аммиака и других азотсодержащих веществ. Учитывая специфическое связывание со зрелыми гепатоцитами, основной метаболизм препарата осуществляется в печени. Почки в выведении неизмененного препарата не участвуют.

Элиминация

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 3-8 ч. Отмечена тенденция к увеличению $T_{1/2}$ и, соответственно, к снижению общего клиренса при увеличении разовой и кумулятивной дозы.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика препарата у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Лица пожилого возраста

Данные по фармакокинетике препарата Мирклудекс Б у лиц старше 65 лет отсутствуют.

Дети

Данные по фармакокинетике препарата Мирклудекс Б у детей от 0 до 18 лет отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали избирательное связывание препарата со зрелыми гепатоцитами, экспрессирующими НСТР. В экспериментах на животных тех биологических видов, в организме которых экспрессируются соответствующие рецепторы, препарат Мирклудекс Б после подкожного введения быстро всасывался в системный кровоток и избирательно распределялся в ткань печени. При исследовании распределения препарата в тканях было установлено, что в печени пиковые концентрации и период выведения препарата значительно выше, чем соответствующие показатели для плазмы крови. Противовирусная активность препарата оценивалась в экспериментальных исследованиях в клеточных культурах, чувствительных к инфицированию HBV: при этом значение концентрации полумаксимального ингибирования IC₅₀ варьировало в пределах от 14,5 до 834 пмоль/л в зависимости от титра вируса, а также от условий, в которых инкубировалась клеточная культура.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия карбонат безводный

Натрия гидрокарбонат

D-маннитол

Натрия гидроксид

Хлористоводородная кислота.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года (для препарата Мирклудекс Б производителя ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия).

2 года (для препарата Мирклудекс Б производителя Филиал «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Россия).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мг булевиртида во флаконы 2 R из нейтрального стекла типа I, герметично закупоренные лиофильными резиновыми пробками и обжатые бесцветными или цветными

алюминиевыми колпачками или алюминиевыми колпачками с пластмассовой крышкой.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикеточной, или самоклеящуюся этикетку.

По 30 флаконов с листком-вкладышем с перегородками или без перегородок в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора

Содержимое флакона растворяют в 1 мл воды для инъекций, затем флакон осторожно встряхивают до полного растворения (см. подраздел «Указания по применению»). Раствор подлежит немедленному применению. Каждый флакон и каждый шприц предназначен только для одноразового использования.

Указания по применению

Информация ниже предназначена для самостоятельного выполнения инъекций пациентом. Обратите внимание, что подготовка к инъекции может занимать до 30 минут.

Перед инъекцией

Подготовьте необходимые материалы:

- флакон с препаратом (убедитесь, что целостность его не нарушена);
- ампула со стерильной водой для инъекций 2 мл (для растворения препарата необходим 1 мл);
- одноразовый шприц объемом 1 мл;
- большая игла для разведения (25 мм);
- маленькая игла для подкожной инъекции (13 мм);
- спиртовые салфетки;
- контейнер для использованных острых отходов, стойкий к протечкам и прокалываниям, с плотной крышкой.

Проверьте срок годности препарата. Не применяйте препарат после истечения срока годности (последний день месяца, указанного на флаконе). Всегда используйте одноразовые неоткрытые иглы и шприцы.

Подготовка перед инъекцией

Вымойте руки с мылом, вытрите их досуха чистым полотенцем, после этого не прикасайтесь к предметам, не имеющим отношения к инъекции.



1

Удалите с флакона защитную крышечку (при её наличии).

Постучите пальцем по флакону, чтобы разрыхлить порошок. Протрите резиновую пробку флакона спиртовой салфеткой, поставьте флакон на поверхность, дайте пробке высохнуть, не дотрагиваясь до неё (рис.1).



2

Вскройте ампулу со стерильной водой для инъекций. Возьмите шприц, присоедините к нему большую иглу для разведения в защитном колпачке, закрепите её на шприце, повернув по часовой стрелке без усилий. Снимите колпачок с иглы, введите иглу в ампулу с водой, конец иглы должен всё время находиться в воде, потяните за поршень шприца, наберите чуть более 1 мл воды (рис 2).



3

Удерживая шприц иглой вверх, слегка постучите по шприцу, чтобы собрать пузырьки воздуха в верхней части шприца, осторожно надавите на поршень, чтобы удалить воздух из шприца, выровняйте на отметке 1 мл. (рис. 3)



4

Вставьте иглу шприца во флакон через центр резиновой пробки под небольшим углом и осторожно нажимая на поршень шприца, медленно введите воду во флакон, по стенке (рис. 4). Не направляйте сильную струю воды на порошок во избежание образования пены. Извлеките иглу со шприцом из флакона, не отсоединяя её от шприца, наденьте на иглу защитный колпачок.



5

Слегка постучите пальцем по флакону в течение 10 секунд, затем поворачивайте флакон между ладонями, не дотрагиваясь до пробки (рис. 5). Убедитесь, что на стенках флакона не осталось частиц порошка. Не встряхивайте и не переворачивайте флакон во избежание образования пены.



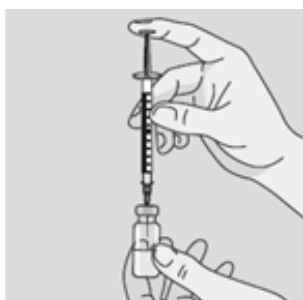
6



7

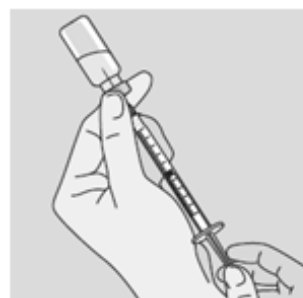
Оставьте флакон до полного растворения препарата примерно на 3 минуты (рис. 6 и 7). Готовый раствор должен быть прозрачным, без пены, его необходимо использовать немедленно. При неполном растворении или наличии пены оставьте флакон на большее время до полного растворения. При наличии пузырьков воздуха слегка постучите по флакону до их исчезновения. Не используйте препарат при наличии каких-либо частиц в растворе.

Подготовка к инъекции



8

Протрите пробку флакона спиртовой салфеткой, дайте пробке высохнуть, не дотрагиваясь до неё. Возьмите шприц с иглой для разведения в защитном колпачке, снимите колпачок с иглы. Наберите в шприц 1 мл воздуха, осторожно потянув за поршень шприца. Вставьте иглу шприца во флакон через центр резиновой пробки, нажмите на поршень, введите воздух из шприца во флакон (не выпускайте воздух непосредственно в раствор) (рис. 8).



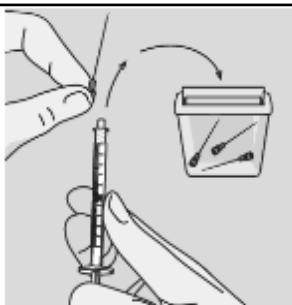
9

Переверните флакон вверх дном. Конец иглы должен всё время находиться в растворе. Осторожно потяните за поршень шприца, наберите 1 мл раствора (рис. 9). Не вытягивайте поршень слишком быстро, чтобы он не выскочил из шприца.



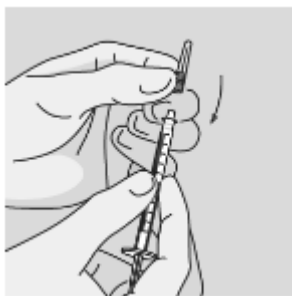
10

Извлеките иглу со шприцом из флакона. Удерживая шприц иглой вверх, осторожно постучите по шприцу, чтобы собрать пузырьки воздуха в верхней части шприца. Осторожно надавите на поршень, чтобы удалить остатки воздуха из шприца (рис. 10).



11

Отсоедините иглу от шприца и поместите её в контейнер для острых отходов (рис. 11).



12

Возьмите маленькую иглу для инъекции в защитном колпачке, закрепите её на шприце, повернув по часовой стрелке без усилий. Отложите шприц с препаратом в сторону (рис. 12).

Проведение инъекции



13

Выберите место для инъекции, отличающееся от места предыдущей инъекции: передняя поверхность бедра, передняя брюшная стенка (рис. 13). Препарат не рекомендуется вводить в пупок и область вокруг него, пах, колени, нижние и внутренние поверхности ягодиц, рубцы, родинки, татуировки, места над кровеносными сосудами, места ушибов, ожогов, реакций после инъекций, места, подвергающиеся сдавлению ремнем или поясом.



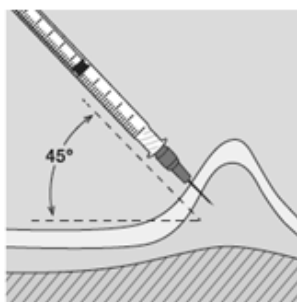
14

Протрите кожу новой спиртовой салфеткой, оказывая давление, сначала над местом инъекции, затем круговыми движениями от центра к периферии. Дайте месту высохнуть (рис. 14).



15

Возьмите шприц с препаратом. Снимите колпачок с иглы для инъекций. Возьмите в складку кожу над местом инъекции и введите иглу под кожу под углом 45°, до конца (рис. 15 и 16).



Медленно нажимая на поршень, введите препарат. После введения всей дозы препарата отпустите складку и извлеките иглу из кожи. Поместите иглу и шприц в контейнер для острых отходов. Не следует надевать на иглу защитный колпачок или отделять иглу от шприца.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гепатера»

109028, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Таганский, наб. Серебряническая, д. 29

Телефон: +7 (499) 968 62 77

Адрес электронной почты: info@hepatera.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

105005, г. Москва, ул. Бауманская, д. 6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: 8-800-777-86-04, +7 903 799-21-86

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мирклудекс Б доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.