

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мирклудекс Б[®]

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мирклудекс Б[®]

Международное непатентованное или группировочное наименование: булевиртид

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Состав на 1 флакон:

действующее вещество:

Булевиртида ацетат – 2,21 мг

(в пересчете на безводное, свободное от уксусной кислоты вещество) — 2,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия карбонат безводный, натрия гидрокарбонат,

D-маннитол, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота.

Описание: порошок или лиофилизированная масса от белого до почти белого цвета

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство

Код АТХ: J05AX28

Фармакологические свойства

Препарат Мирклудекс Б[®] — противовирусное средство, активное в отношении вирусов гепатита В (HBV) и D (HDV).

Фармакодинамика

Препарат Мирклудекс Б[®] — представитель нового класса противовирусных средств — ингибиторов проникновения HBV и HDV в клетку. Препарат Мирклудекс Б[®] 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. Образую 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.

Эффективность препарата Мирклудекс Б[®] подтверждена доклиническими и клиническими исследованиями. Доклинические исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали избирательное связывание препарата со зрелыми гепатоцитами, экспрессирующими NCTP. 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 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.

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 нед. и более свидетельствуют, что резистентность HDV и HBV к препарату не возникает.

Фармакокинетика

При подкожном введении препарата 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.

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.

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. 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью: фармакокинетика препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Пациенты с почечной недостаточностью: фармакокинетика препарата у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Пациенты детского и пожилого возраста: данные по фармакокинетике препарата Мирклюдекс Б® у детей и лиц старше 65 лет отсутствуют.

Показания к применению

Лечение хронического гепатита В с дельта-агентом (хронического гепатита D) у взрослых пациентов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата.

Беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность препарата не установлены).

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены).

Декомпенсированный цирроз печени (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности препарата у больных с декомпенсированным циррозом печени (классы В и С по шкале Чайлд-Пью)).

Почечная недостаточность (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Клинических исследований у беременных женщин не проводилось. Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Подкожно.

Рекомендуемая доза составляет 2 мг 1 раз в сутки.

Препарат вводят ежедневно, в одно и то же время, 1 раз в сутки подкожно 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.

Каждый флакон и каждый шприц предназначен только для одноразового использования.

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.

Пропущенная доза

Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 4 часов от запланированного времени приема дозы, то пациенту следует незамедлительно ввести дозу и вернуться к обычному режиму приема препарата в установленное время.

Если прием дозы был пропущен, и прошло более 4 часов от запланированного времени приема дозы, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, а следующее введение препарата проводить как обычно (т.е. вводить назначенную дозу 2 мг, не удваивать) в установленное время на следующий день.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушениями функции почек

Данные применения препарата Мирклудекс Б[®] у пациентов с нарушениями функции почек отсутствуют.

Пациенты с нарушениями функции печени

Опыт, полученный в клинических исследованиях, свидетельствует о том, что у пациентов с компенсированным циррозом печени (уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы не

более, чем в 10 раз и класс тяжести печеночной недостаточности по шкале Чайлд-Пью не более 6 баллов) коррекции дозы не требуется.

Данные о применении препарата Мирклудекс Б® у больных с декомпенсированным циррозом печени (классы В и С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Приготовление раствора

Содержимое флакона растворяют в 1 мл воды для инъекций, затем флакон осторожно встряхивают до полного растворения (см. раздел «Указания по применению»). Раствор подлежит немедленному применению.

Информация для пациента

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

Лица, осуществляющие уход за пациентами, должны немедленно обратиться к врачу при случайном уколе иглой после проведения инъекции больному. После использования шприц следует закрыть защитным колпачком и уничтожить в соответствии с рекомендациями врача.

Побочное действие

Опыт применения препарата в клинических исследованиях показал, что препарат Мирклудекс Б® переносился хорошо. 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.

Ниже перечислены нежелательные реакции в соответствии с поражением органов и систем органов. Данные представлены на основании клинических исследований препарата.

Со стороны крови и лимфатической системы: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, ретикулоцитоз, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, лимфопения, повышение Международного нормализованного отношения.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, сонливость.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, вздутие живота.

Со стороны печени: повышение уровня желчных кислот в крови, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности амилазы, повышение активности липазы, повышение уровня билирубина.

Со стороны почек: повышение уровня креатинина в крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, гипергидроз.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани: боль в суставах, мышечный спазм.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции.

Общие расстройства: гриппоподобный синдром, инфекция дыхательных путей, астения, одышка.

Местные реакции: гематома, покраснение, зуд, реакция в месте инъекции.

Прочие: обострение вирусного гепатита после отмены препарата.

Передозировка

Данных об острой передозировке препарата не имеется. Специфический антидот неизвестен.

При первом применении необходимо тщательно контролировать состояние пациента.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 Р450, поэтому лекарственные взаимодействия, опосредованные этими ферментами, маловероятны.

Взаимодействие с тенофовиром

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.

Особые указания

В ходе клинических исследований отмечены случаи повышения активности АЛТ после

окончания терапии препаратом Мирклудекс Б[®]. Повышение активности фермента может быть связано с реактивацией вируса HDV после отмены препарата, что часто наблюдается при применении противовирусных средств.

Прекращение лечения препаратом Мирклудекс Б[®] может привести к реактивации HBV-инфекции 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и работе с механизмами во время терапии, т.к. препарат Мирклудекс Б[®] может вызывать головокружение.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 2 мг.

По 2 мг бупивиртида во флаконы 2 R из нейтрального стекла типа I, герметично укупоренные лиофильными резиновыми пробками и обжатые бесцветными или цветными алюминиевыми колпачками с пластмассовой крышкой.

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

По 30 флаконов с инструкцией по применению с перегородками или без перегородок в пачку картонную.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года (для препарата Мирклудекс Б[®] производителя ЛИОКОНТРАКТ ГмбХ, Германия).

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

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Компания «ДЕКО»

171130, Россия, Тверская обл., Вышневолоцкий район, пос. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а

Телефон: +7 (48233) 77 166

или

ЛИОКОНТРАКТ ГмбХ

38871, Ильзенбург, Пульвервизе 1, Германия

Тел. +49 (0)39452/ 48 29-0

Владелец регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии

ООО «Гепатера»

109240, Россия, г. Москва, ул. Верхняя Радищевская, д. 12/19, стр. 1

Телефон: +7 (499) 968 62 77

E-mail: info@hepatera.ru

Организация, принимающая претензии от потребителей

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

127051, Россия, г. Москва. Малая Сухаревская площадь д. 2, стр. 2

Телефон: 8-800-777-8-604

E-mail: adversereaction@drugsafety.ru

Сайт: www.drugsafety.ru

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:

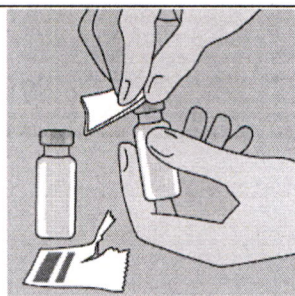
- флакон с препаратом (убедитесь, что целостность его не нарушена);
- ампула со стерильной водой для инъекций 2 мл (для растворения препарата необходим 1 мл);
- одноразовый шприц объемом 1 мл;
- большая игла для разведения (25 мм);
- маленькая игла для подкожной инъекции (13 мм);
- спиртовые салфетки;
- 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.

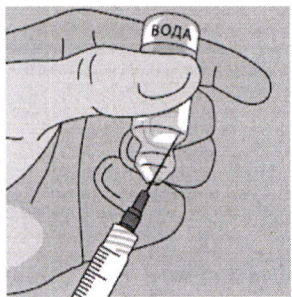
Вымойте руки с мылом, вытрите их досуха чистым полотенцем, после этого не прикасайтесь к предметам, не имеющим отношения к инъекции.

Приготовление раствора препарата Мирклудекс Б®



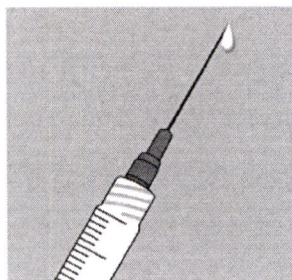
1

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).



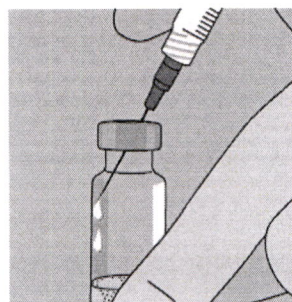
2

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).



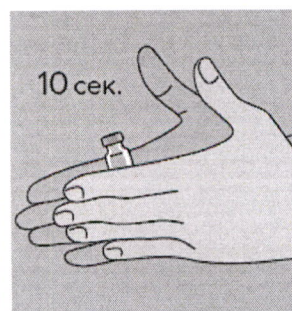
3

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)



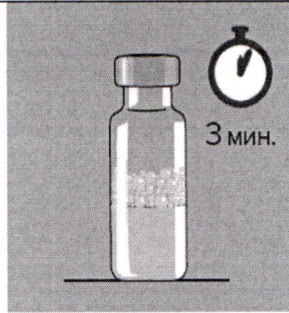
4

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.

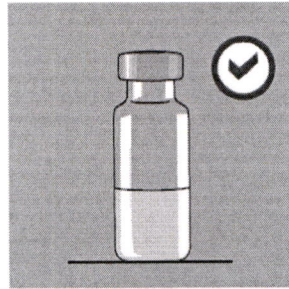


5

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.



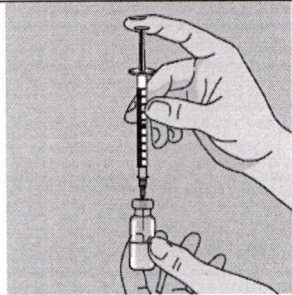
6



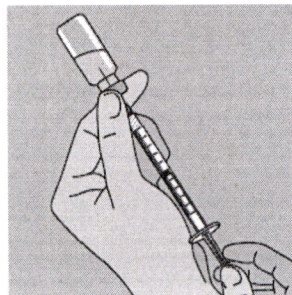
7

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.

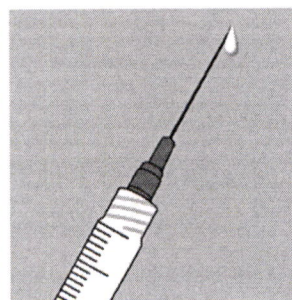
Подготовка к инъекции



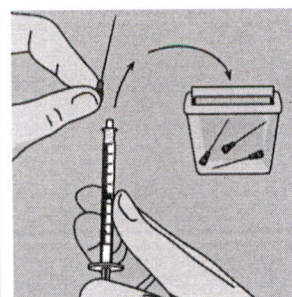
8



9



10



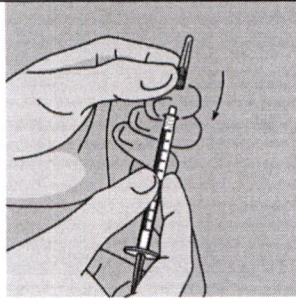
11

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).

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.

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).

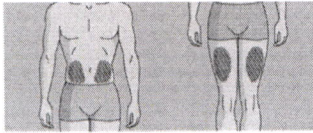
Отсоедините иглу от шприца и поместите её в контейнер для острых отходов (рис. 11).



12

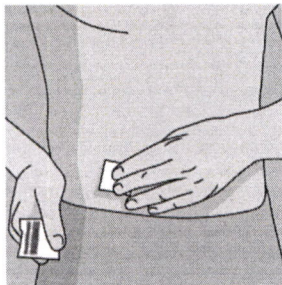
Возьмите маленькую иглу для инъекции в защитном колпачке, закрепите её на шприце, повернув по часовой стрелке без усилий. Отложите шприц с препаратом в сторону (рис. 12).

Проведение инъекции



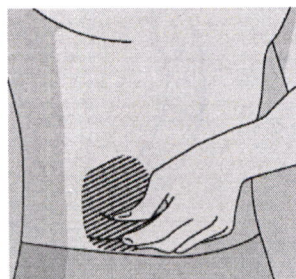
13

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.



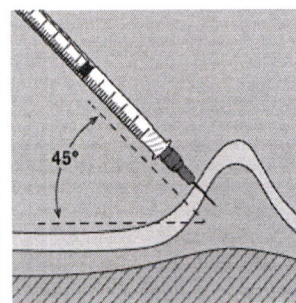
14

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.



16

Генеральный директор ООО «Гепатера»



В.К. Кан