

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HEPCLUDEX 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține acetat de bulevirtidă, echivalentul cu bulevirtidă 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Pulberea este de culoare albă sau aproape albă.

După reconstituire, se obține o soluție cu un pH de aproximativ 9,0 și osmolalitate de aproximativ 300 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepcludex este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu o greutate de cel puțin 10 kg cu boală hepatică compensată.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar de un medic cu experiență în tratarea pacienților infectați cu VHD.

Doze

Bulevirtida trebuie administrată o dată pe zi (la fiecare 24 ore $\pm$ 4 ore) prin injecție subcutanată, ca monoterapie sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției preexistente cu virusul hepatitic B (VHB).

Doza recomandată de bulevirtidă la pacienții adulți este de 2 mg o dată pe zi.

Doza recomandată de bulevirtidă la pacienții copii și adolescenți este în funcție de greutate, așa cum se detaliază în tabelul de mai jos.

Dozele pentru pacienții copii și adolescenți care folosesc bulevirtidă 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Greutate corporală (kg)	Doză de bulevirtidă reconstituită 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă (ml)	Doză zilnică de bulevirtidă
10 kg până la < 25 kg	0,5 ml	1 mg
25 kg până la < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg și peste	1 ml	2 mg

În ceea ce privește administrarea concomitentă cu analogi nucleozidici/nucleotidici pentru tratamentul infecției cu VHB, vezi pct. 4.4.

Durata tratamentului

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului. Tratamentul trebuie continuat cât timp este asociat cu un beneficiu clinic.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului în cazul seroconversiei susținute a HBsAg (6 luni) sau a pierderii răspunsului virusologic și biochimic.

Doze omise

Dacă a fost omisă o injecție și au trecut mai puțin de 4 ore de la momentul programat, injecția trebuie administrată cât mai curând posibil. Momentul injecției următoare nu se va calcula de la momentul injecției „de urgență”, ci conform orarului de injectare stabilit anterior. Prin urmare, este necesar să se revină la programul obișnuit de administrare, la momentul stabilit, în ziua următoare.

Dacă a fost omisă o injecție și au trecut mai mult de 4 ore de la momentul programat, doza omisă nu mai trebuie administrată.

Următoarea injecție se va administra conform programului obișnuit (injectarea dozei prescrise fără dublarea acesteia), la momentul stabilit din ziua următoare.

Dacă injecția a fost administrată accidental la mai mult de 4 ore după momentul programat, următoarea administrare trebuie realizată în mod obișnuit (adică în conformitate cu programul inițial).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt disponibile date la pacienți > 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii cu bulevirtidă la pacienți cu insuficiență renală.

Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție. În timpul tratamentului poate apărea o creștere a sărurilor biliare. Având în vedere excreția pe cale renală a sărurilor biliare, creșterea acestora poate fi mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh-Turcotte). Siguranța și eficacitatea bulevirtidei la pacienții cu ciroză decompensată nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bulevirtidei la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite în studiile clinice. Doza recomandată de bulevirtidă la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu o greutate de cel puțin 10 kg cu boală hepatică compensată se bazează pe modelarea și simularea farmacocineticii/farmacodinamicii populaționale (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Numai pentru administrare subcutanată. Bulevirtida poate fi injectată în zone precum partea superioară a coapsei sau abdomen.

Pacienții care își administrează singuri medicamentul sau îngrijitorii care administrează medicamentul trebuie instruiți în mod corespunzător pentru a minimiza riscul de reacții la locul de injectare.

Pacientul sau îngrijitorul trebuie să urmeze cu atenție „Ghidul de injectare pas cu pas”, furnizat în cutie.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Genotipul VHD și VHB

La populația din studiile clinice a fost predominant VHD genotipul 1. Nu se știe dacă genotipul VHD sau VHB afectează eficacitatea clinică a bulevirtidei.

Boală hepatică decompensată

Farmacocinetica, siguranța și eficacitatea bulevirtidei la pacienții cu ciroză decompensată nu au fost stabilite. Nu se recomandă utilizarea la pacienți cu boală hepatică decompensată.

Infecția concomitentă cu VHB

Infecția cu VHB preexistentă trebuie gestionată simultan conform ghidurilor actuale de tratament. În studiul clinic cu bulevirtidă MYR202 au fost incluși doar pacienți cu semne de hepatită activă în pofida tratamentului cu analog nucleozidic/nucleotidic; concomitent cu bulevirtida a fost administrat fumarat de tenofovir disoproxil. Se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor de ADN VHB.

Exacerbările hepatitei după oprirea tratamentului

Oprirea tratamentului cu bulevirtidă poate duce la reactivarea infecțiilor cu VHD și VHB și la exacerbări acute severe ale hepatitei, în special la pacienții cu ciroză care pot prezenta un risc crescut de puseuri mai severe sau de progresie către decompensare hepatică. În cazul opririi tratamentului trebuie efectuată monitorizarea cu atenție a funcției hepatice, atât clinică, cât și de laborator, timp de cel puțin 6 luni după oprire, inclusiv monitorizarea nivelurilor transaminazelor, precum și a încărcăturii virale a ADN VHB și a ARN VHD. În anumite circumstanțe, poate fi justificată reluarea tratamentului antiviral.

Infecția concomitentă cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și cu virusul hepatitic C (VHC)

Nu sunt disponibile date de la pacienții infectați concomitent cu HIV sau cu VHC.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, s-a dovedit că anumite medicamente pot inhiba polipeptida cotransportoare a taurocolatului de sodiu (NTCP), care constituie ținta bulevirtidei. Nu se recomandă administrarea concomitentă a unor astfel de medicamente (de exemplu sulfasalazină, irbesartan, ezetimib, ritonavir și ciclosporină A).

Ca măsură de precauție, se justifică monitorizarea clinică atentă atunci când bulevirtida se administrează concomitent cu substraturi ale NTCP (de exemplu, estron-3-sulfat, fluvastatină, atorvastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină sau hormoni tiroidieni). Trebuie evitată administrarea concomitentă a acestor substraturi atunci când este posibil.

In vitro s-a observat că bulevirtida inhibă transportorii OATP1B1/3, deși aceasta se întâmplă numai la o concentrație $\geq 0,5 \mu\text{M}$, care se obține *in vivo* doar după administrarea unor doze mari de bulevirtidă (10 mg subcutanat). Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor constatări. Ca măsură de precauție, se justifică monitorizarea clinică atentă atunci când se administrează concomitent substraturi ale OATP1B1/3 [de exemplu, atorvastatină, bosentan, docetaxel, fexofenadină, glecaprevir, gliburidă (glibenclamidă), grazoprevir, nateglinidă, paclitaxel, paritaprevir, pitavastatină, pravastatină, repaglinidă, rosuvastatină, simeprevir, simvastatină, olmesartan, telmisartan, valsartan, voxilaprevir]. Trebuie evitată administrarea concomitentă a acestor substraturi atunci când este posibil.

Administrarea concomitentă a tenofovirului și a bulevirtidei într-un studiu clinic la subiecți sănătoși nu a evidențiat niciun impact asupra farmacocineticii tenofovirului.

Nu a fost observată inhibarea CYP de către bulevirtidă *in vitro* la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, într-un studiu clinic a fost observată o creștere cu aproximativ 40% a mediei geometrice a valorilor parțiale pentru $\text{ASC}_{2-4\text{h}}$ la administrarea concomitentă a midazolamului (substrat al CYP3A4) în asociere cu o doză mare de bulevirtidă (10 mg) și de tenofovir (245 mg), dar când tenofovirul a fost administrat în monoterapie nu a fost detectată o influență semnificativă asupra $\text{ASC}_{2-4\text{h}}$ a midazolamului. Ca măsură de precauție, se justifică monitorizarea atentă atunci când se administrează concomitent medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi sensibile pentru CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, carbamazepină, simvastatină, sirolimus și tacrolimus).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea bulevirtidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea bulevirtidei în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bulevirtida se excretă în laptele uman. Prin urmare, decizia de a întrerupe alăptarea sau, dimpotrivă, de a întrerupe/de a nu administra tratamentul cu bulevirtidă trebuie luată punând în balanță beneficiul pe care îl reprezintă alăptarea pentru copil și beneficiul pe care îl oferă tratamentul pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul bulevirtidei asupra fertilității la om. În studiile la animale nu au fost observate efecte ale bulevirtidei asupra capacității de împerechere și a fertilității la masculi sau la femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medicamentul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că a fost raportată apariția amețelii în timpul tratamentului cu bulevirtidă (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost creșterea sărurilor biliare (foarte frecventă), cefaleea (foarte frecventă), pruritul (foarte frecvent) și reacții la locul de injectare (foarte frecvente). Creșterile nivelului de săruri biliare au fost de obicei asimptomatice și reversibile la oprirea tratamentului.

Cea mai frecvent raportată reacție adversă gravă este exacerbarea hepatitei după oprirea tratamentului cu bulevirtidă, posibil asociată cu recăderea virusologică după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au la bază datele cumulate din studii clinice la adulți și experiența ulterioară punerii pe piață.

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse, clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$).

Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente	Eozinofilie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică ^a
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	Greață
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Foarte frecvente	Valori crescute ale sărurilor biliare totale
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Foarte frecvente	Prurit
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente	Artralgie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente	Reacții la locul injectării ^b
Frecvente	Oboseală
Frecvente	Boală asemănătoare gripei

a Reacție adversă identificată în urma monitorizării ulterioare punerii pe piață

b Include eritem la locul injectării, reacție la locul injectării, durere la locul injectării, indurație la locul injectării, tumefiere la locul injectării, erupție cutanată tranzitorie la locul injectării, hematom la locul injectării, prurit la locul injectării și dermatită la locul injectării

Descrierea unor reacții adverse selectate

Valori crescute ale sărurilor biliare totale

Valorile crescute ale sărurilor biliare, asimptomatice, asociate cu mecanismul de acțiune al bulevirtidei, au fost observate foarte frecvent în studiile clinice pentru bulevirtidă; valorile crescute ale sărurilor biliare au fost reversibile după oprirea tratamentului cu bulevirtidă.

Din cauza excreției renale a sărurilor biliare, valorile crescute ale sărurilor biliare pot fi mai pronunțate la pacienții cu insuficiență renală.

Reacții la locul injectării

Bulevirtida este destinată injectării subcutanate, care este asociată cu riscul de reacții la locul injectării, care includ tumefiere, eritem, iritație, prurit, infecție, hematom, erupție cutanată tranzitorie, indurație și durere locală. Există o probabilitate mai mare ca aceste reacții locale să apară dacă injecția se administrează accidental într-o zonă greșită sau dacă soluția este direcționată accidental în mod greșit spre țesutul moale.

Eozinofilie

Valori crescute ale numărului de eozinofile au fost observate frecvent la pacienții cărora li se administrează tratament cu bulevirtidă; nu au existat sechele clinice asociate, reacții adverse hepatice sau modificări semnificative ale testelor de laborator legate de funcția hepatică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul cu bulevirtidă la om. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a se observa apariția manifestărilor de toxicitate și, dacă este necesar, pentru acordarea tratamentului standard de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică, alte antivirale. Codul ATC: J05AX28

Mecanism de acțiune

Bulevirtida blochează pătrunderea VHB și a VHD în hepatocite, legându-se de NTCP și inactivând acest transportor hepatic al sărurilor biliare, cu rol esențial ca receptor de intrare a VHB/VHD.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică a bulevirtidei au fost investigate în cadrul unui studiu de fază 3 și a două studii de fază 2. Au fost incluși pacienți cu infecție cronică cu VHD și cu hepatită activă. Populația din aceste trei studii a constat în principal din caucazieni, VHD genotipul 1 fiind predominant.

Studiul MYR301

În studiul 301, 100 din 150 de pacienți cu infecție cronică cu VHD au fost randomizați pentru a primi tratament imediat cu bulevirtidă 2 mg o dată pe zi (N=49) sau pentru ca tratamentul să fie amânat pentru 48 de săptămâni (N=51). Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența sau absența cirozei compensate.

Dintre cei 49 de pacienți din grupul de tratament imediat, vârsta medie a fost de 44 de ani; 61% erau bărbați, 84% erau de rasă albă și 16% erau de rasă asiatică. Dintre cei 51 de pacienți din grupul de tratament amânat, vârsta medie a fost de 41 de ani; 51% erau bărbați, 78% erau de rasă albă și 22% erau de rasă asiatică. Toți cei 100 de pacienți au avut infecție cu VHD, genotipul 1.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între grupurile de tratament imediat și cel amânat. Dintre pacienții care au primit 2 mg de bulevirtidă, la momentul inițial, valoarea medie pentru ARN VHD plasmatic a fost de 5,1 log₁₀ UI/ml, valoarea medie a ALT a fost de 108 U/l, 47% dintre pacienți au avut antecedente de ciroză și 53% au fost tratați anterior cu interferon. În timpul studiului (până în săptămâna 48), 63% dintre acești pacienți, au primit terapie concomitentă în conformitate cu tratamentul standard pentru infecția preexistentă cu VHB: cele mai frecvente medicamente administrate concomitent au fost medicamente care aveau în compoziție fumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă (49%) și entecavir (14%).

Tabelul de mai jos prezintă rezultatele virusologice și biochimice pentru tratamentul imediat cu bulevirtidă 2 mg o dată pe zi și tratamentul amânat în săptămâna 48.

	Săptămâna 48 ^a	
	Bulevirdă 2 mg (Tratament imediat) (N=49)	Tratament amânat (N=51)
ARN VHD nedetectabil ^b sau scăderea ARN VHD cu $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml și normalizarea ALT ^c	45% ^d	2%
ARN VHD nedetectabil ^b sau scăderea ARN VHD cu $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml	71% ^e	4%
Normalizarea ALT ^c	51% ^e	12%

- Pentru primul criteriu final de evaluare, a fost utilizată ultima observație raportată (LOCF) pentru valorile lipsă, dacă au fost legate de COVID-19; altfel, lipsă = eșec; pentru al doilea și al treilea criteriu final de evaluare, lipsă = eșec.
- < limita inferioară de cuantificare LLOQ (obiectiv nedetectat)
- Definită ca o valoare ALT în intervalul normal: zone din Rusia, ≤ 31 U/l pentru femei și ≤ 41 U/l pentru bărbați; toate celelalte zone, ≤ 34 U/l pentru femei și ≤ 49 U/l pentru bărbați.
- valoarea $p < 0,0001$.
- Multiplicitatea nu a fost controlată.

Studiul MYR202

În studiul MYR202, 56 din 118 pacienți cu infecție cronică cu VHD și replicare virală în curs de desfășurare, care au fost tratați anterior cu interferon, prezentau o contraindicație la interferon sau erau cirofici, au fost randomizați pentru a primi bulevirtidă 2 mg + TDF (N=28) sau TDF în monoterapie (N=28) timp de 24 de săptămâni. În săptămâna 24, 21% dintre pacienții din grupul bulevirtidă 2 mg + TDF au obținut un răspuns combinat, 54% au obținut ARN VHD nedetectabil (definit ca < limita de detecție [LOD], unde LOD a fost de 14 UI/ml) sau o scădere cu $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml, iar 43% au obținut o normalizare a ALT. În săptămâna 24, niciun pacient din grupul TDF nu a obținut un răspuns combinat, 4% au obținut ARN VHD nedetectabil sau o scădere a ARN VHD cu $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml, și 7% au obținut normalizarea ALT (ALT normal a fost definit ca ≤ 31 U/l pentru femei și ≤ 41 U/l pentru bărbați).

Studiul MYR203

În studiul MYR203, un număr total de 15 pacienți au fost tratați cu bulevirtidă 2 mg pe zi, timp de 48 de săptămâni. În acest set de date limitat, profilurile de eficacitate și siguranță nu au fost substanțial diferite față de cele ale pacienților tratați timp de 24 de săptămâni. Doi pacienți au prezentat creșterea viremiei, posibil asociată cu absența aderenței la tratament.

Imunogenitate

Bulevirda are potențialul de a induce producerea de anticorpi anti-medicament (AAM), așa cum s-a detectat în studiile clinice prin intermediul unui test de imunoabsorbție enzimatică (ELISA). În cadrul studiilor MYR203 și MYR301, un număr total de 64 de pacienți care au fost tratați cu bulevirtidă 2 mg în monoterapie, timp de 48 de săptămâni, au fost eligibili pentru evaluarea prevalenței AAM; 18 dintre acești pacienți (28,1%) au fost testați pozitiv pentru prevalența AAM, dintre care 3 pacienți (4,7%) au fost pozitivi pentru AAM la momentul inițial.

Nu există date care să evidențieze că farmacocinetica, siguranța sau eficacitatea bulevirtidei au fost modificate la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.2 și 5.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale bulevirtidei au fost caracterizate după administrarea intravenoasă și după administrarea subcutanată. La doze mai mari a crescut în mod disproporționat expunerea la bulevirtidă, iar clearance-ul aparent și volumul de distribuție aparent au scăzut.

Distribuție

Volumul de distribuție estimat este mai mic decât volumul total de apă din organism. Legarea de proteinele plasmatică *in vitro* este mare, bulevirtida legându-se în proporție de > 99% de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Nu a fost realizat niciun studiu de metabolizare pentru bulevirtidă. Bulevirtida este o peptidă liniară formată din L-aminoacizi și se preconizează că se degradează în peptide mai mici și în aminoacizi individuali. Nu se preconizează formarea de metaboliți activi.

Pe baza studiilor de interacțiune *in vitro*, bulevirtida nu inhibă CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4.

Nu s-a observat nicio acțiune inductoare *in vitro* a bulevirtidei asupra CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se așteaptă nicio interacțiune relevantă din punct de vedere clinic pentru cei mai frecvenți transportori de eflux (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 și MATE2K) și transportori de captare (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 și OCT2). A fost identificată o interacțiune specifică *in vitro* cu polipeptidele transportoare de anioni organici, OATP1B1 și OATP1B3 cu valori IC_{50} de 0,5 și, respectiv, 8,7 μ M.

Eliminare

Nu a fost detectată excreția bulevirtidei pe cale urinară la voluntari sănătoși. Se presupune că principala cale de eliminare este prin intermediul legării de țintă (NTCP). Atât distribuția, cât și eliminarea după mai multe doze au fost reduse față de valorile estimate după prima doză. Ratele de acumulare pentru C_{max} și ASC pentru doza de 2 mg au fost aproximativ duble. Se presupune că starea de echilibru se atinge în primele săptămâni de administrare. După atingerea concentrațiilor plasmatică maxime, concentrațiile plasmatică au scăzut cu un $t_{1/2}$ de 4-7 ore.

Alte grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii cu bulevirtidă la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii cu bulevirtidă la pacienți cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Vârstnici

Nu sunt disponibile date la pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica bulevirtidei la pacienții copii și adolescenți nu a fost evaluată într-un studiu clinic. Recomandările de stabilire a dozei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, cu o

greutate de cel puțin 10 kg, se bazează pe adaptarea expunerii la concentrații ale bulevirtidei de uz pediatric făcând comparație cu concentrații observate la adulții cu infecție cu VHD, tratați cu bulevirtidă 2 mg o dată pe zi. Este de așteptat ca expunerile plasmatice, simulate la starea de echilibru ale dozei de bulevirtidă stabilită în funcție de greutate (vezi pct. 4.2), administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată la pacienții copii și adolescenți, să se încadreze în limitele de expunere sigure și eficiente pentru o doză de 2 mg de bulevirtidă administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doză unică și după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate și de carcinogenitate din cauza naturii și a mecanismului de acțiune ale medicamentului.

A fost finalizat un studiu de dezvoltare pre- și postnatală la șobolani, care nu a demonstrat toxicitate asociată bulevirtidei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu anhidru
Bicarbonat de sodiu
Manitol
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire, a fost demonstrată stabilitate chimică și fizică în utilizare pentru o perioadă de 2 ore la temperatura camerei (până la 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, se recomandă ca medicamentul să fie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). Păstrați flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă incoloră, cu dop din cauciuc bromobutilic sau clorobutilic, sigilat cu un capac de tip „flip off” (aluminiu cu disc din plastic).

Cutie cu 30 de flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări, iar cantitatea suplimentară de medicament neutilizat trebuie eliminată în mod corespunzător. Pacientului trebuie să-i fie furnizate apă sterilă pentru preparate injectabile, seringi (cu gradații necesare în funcție de doza care trebuie administrată), ace și tampoane cu alcool.

Instrucțiuni de utilizare

Flaconul cu bulevirtidă trebuie scos din frigider cu puțin timp înainte de injecție, iar capacul albastru de tip „flip-off” trebuie înlăturat. Se ia o seringă de unică folosință și un ac care se atașează de vârful seringii pentru a introduce în seringă 1 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile. Acul seringii care conține apa sterilă pentru preparate injectabile trebuie apoi introdus în flaconul cu bulevirtidă prin dopul de cauciuc. Apa sterilă pentru preparate injectabile din seringă se injectează apoi în flaconul cu bulevirtidă, iar acesta trebuie clătinat cu grijă până când se obține o soluție limpede. Conținutul necesar pentru doza care trebuie administrată din flaconul cu bulevirtidă trebuie extras înapoi în aceeași seringă, cu același ac (vezi tabelul de mai jos).

Volumele necesare ale dozei care trebuie extrase pentru administrarea de bulevirtidă

Doza de bulevirtidă	Volumul necesar de bulevirtidă reconstituită care trebuie extras
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

În continuare, acul trebuie desprins de pe seringă. La această seringă se atașează un ac pentru injecție subcutanată și înainte de injecție se elimină orice bule de aer rămase în seringă. Apoi se administrează subcutanat conținutul flaconului de bulevirtidă.

Eliminarea medicamentului și a componentelor auxiliare

Toate componentele utilizate/materialele reziduale trebuie manipulate în conformitate cu reglementările actuale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1446/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1. Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

2. Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

1. la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
2. la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

HEPCLUDEX 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă
bulevirtidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține bulevirtidă 2 mg (sub formă de acetat de bulevirtidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: carbonat de sodiu anhidru, bicarbonat de sodiu, manitol, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
30 de flacoane de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată după reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1446/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

HEPCLUDEX

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

HEPCLUDEX 2 mg pulbere injectabilă
bulevirtidă
Administrare subcutanată după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 mg

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Hepcludex 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă bulevirtidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hepcludex și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hepcludex
3. Cum să utilizați Hepcludex
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hepcludex
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Ghid de injectare pas cu pas

Dacă Hepcludex a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz, vă rugăm să citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

1. Ce este Hepcludex și pentru ce se utilizează

Ce este Hepcludex

Hepcludex conține substanța activă bulevirtidă, care este un medicament antiviral.

Pentru ce se utilizează Hepcludex

Hepcludex se utilizează pentru tratarea infecției de lungă durată (cronice) cu virusul hepatitei delta (VHD) la adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, care cântăresc cel puțin 10 kg cu boală hepatică compensată (când ficatul încă funcționează suficient de bine).

Infecția cu virusul hepatitic delta cauzează inflamarea ficatului.

Cum acționează Hepcludex

VHD utilizează o proteină specială din celulele ficatului pentru a intra în celule. Bulevirtida, substanța activă din acest medicament, blochează proteina și astfel împiedică VHD să intre în celulele ficatului. Acest lucru reduce răspândirea VHD în ficat și reduce inflamația.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hepcludex

Nu utilizați Hepcludex:

1. dacă sunteți alergic la bulevirtidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Înainte să utilizați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Nu opriți tratamentul cu Hepcludex decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Oprirea tratamentului poate reactiva infecția și vă poate agrava boala. Dacă se întâmplă acest lucru, este posibil să fie nevoie să reîncepeți tratamentul cu Hepcludex.

Înainte să utilizați Hepcludex, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

1. dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează suficient de bine – nu se știe cât de bine acționează Hepcludex în această situație; dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, nu este recomandat să utilizați Hepcludex;
2. dacă ați avut o boală de rinichi sau dacă analizele au indicat că aveți probleme cu rinichii. Înainte de tratament și în timpul acestuia, medicul dumneavoastră poate solicita să vi se facă analize de sânge pentru a verifica cât de bine vă funcționează rinichii;
3. dacă aveți infecție cu HIV sau hepatită C – nu se știe cât de bine acționează Hepcludex în aceste situații; medicul dumneavoastră poate solicita să vi se facă analize de sânge pentru a verifica stadiul infecției cu HIV sau hepatitei C;

Copii și adolescenți

Copiii cu vârsta sub 3 ani sau care cântăresc mai puțin de 10 kg nu trebuie tratați cu Hepcludex.

Hepcludex împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot spori reacțiile adverse ale Hepcludex și nu trebuie să le utilizați în același timp. Prin urmare, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați vreunul dintre următoarele medicamente:

1. ciclosporină, un medicament care reduce activitatea sistemului imunitar;
2. ezetimib, utilizat pentru tratarea colesterolului crescut din sânge;
3. irbesartan, utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale mari și a bolii de inimă;
4. ritonavir, utilizat pentru tratarea infecției cu HIV;
5. sulfasalazină, utilizată pentru tratarea artritei reumatoide, a colitei ulcerative și a bolii Crohn.

Unele medicamente pot spori sau pot reduce efectele Hepcludex când sunt utilizate împreună. În unele cazuri, poate fi necesar să vi se facă unele analize sau medicul dumneavoastră poate modifica doza sau vă poate monitoriza regulat:

1. tratamente împotriva cancerului (de exemplu, dasatinib, docetaxel, ibrutinib, paclitaxel);
2. medicamente antihistaminice utilizate pentru alergii (de exemplu, ebastină, fexofenadină);
3. medicamente care acționează asupra sistemului imunitar (de exemplu, everolimus, sirolimus, tacrolimus);
4. medicamente pentru tratamentul hepatitei C și al HIV (de exemplu, darunavir, glecaprevir, grazoprevir, indinavir, maraviroc, paritaprevir, saquinavir, simeprevir, tipranavir, voxilaprevir);
5. medicamente antidiabetice (de exemplu, glibenclamidă, nateglinidă, repaglinidă);
6. medicamente pentru disfuncția erectilă (de exemplu, avanafil, sildenafil, vardenafil);
7. medicamente pentru tratarea presiunii arteriale mari sau a bolii de inimă (de exemplu, olmesartan, telmisartan, valsartan);

8. statine, medicamente utilizate pentru colesterolul crescut din sânge (de exemplu, atorvastatină, fluvastatină, lovastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină);
9. hormoni tiroidieni utilizați pentru tratarea problemelor tiroidiene;
10. alfentanil, un medicament opioid utilizat pentru tratarea durerii puternice;
11. bosentan, utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare;
12. buspironă, un medicament împotriva anxietății;
13. budesonidă, utilizat pentru astm și boala pulmonară obstructivă cronică;
14. conivaptan și tolvaptan, utilizate pentru tratarea hiponatremiei (niveluri scăzute de sodiu);
15. darifenacin, utilizat pentru tratarea incontinenței urinare;
16. dronedaronă, un medicament pentru inimă pentru aritmia cardiacă;
17. eletriptan, utilizat pentru migrene;
18. eplerenonă, utilizat pentru tensiune arterială mare;
19. estronă-3-sulfat, un medicament hormonal pentru menopauză;
20. felodipină și nisoldipină (medicamente pentru inimă);
21. lomitapidă, utilizat pentru colesterolul crescut din sânge;
22. lurasidonă și quetiapină, medicamente antipsihotice pentru tulburări psihice;
23. midazolam și triazolam, medicamente pentru tratarea insomniei (incapacitatea de a dormi) și pentru anestezie (pentru a evita durerea în timpul intervențiilor chirurgicale);
24. naloxegol, utilizat pentru tratarea dependenței de medicamente opioide pentru dureri puternice;
25. ticagrelor, anticoagulant pentru prevenirea coagulării sângelui.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Nu trebuie să utilizați acest medicament decât la recomandarea specifică a medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, nu trebuie să utilizați acest medicament fără să utilizați o metodă de contracepție eficace.

Discutați cu medicul dumneavoastră pentru a decide dacă trebuie să alăptați în timp ce utilizați Hepcludex.

Nu se știe dacă Hepcludex poate trece în laptele matern. Prin urmare, trebuie luată o decizie, de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu Hepcludex.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Amețeala și oboseala sunt reacții adverse care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă aveți vreun motiv de îngrijorare, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Hepcludex conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Hepcludex

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doză

Hepcludex trebuie utilizat o dată pe zi, sub formă de injecție chiar sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră și asistenta medicală vă vor arăta cum să preparați și să injectați Hepcludex. Acest prospect conține un ghid de injectare pas cu pas pentru a vă ajuta să injectați medicamentul (vezi pct. 7).

Doza recomandată

Doza recomandată de Hepcludex la adulți este de 2 mg o dată pe zi.

Doza recomandată de Hepcludex la pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani depinde de greutate, după cum apare în tabelul de mai jos.

Vârstă/greutate	Doză	Cantitate de injectat
Copii cu vârsta de 3 ani sau mai mult care cântăresc 35 kg sau mai mult	2 mg, o dată pe zi	1,0 ml
Copii cu vârsta de 3 ani și peste, care cântăresc cel puțin 25 kg, dar mai puțin de 35 kg	1,5 mg, o dată pe zi	0,75 ml
Copii cu vârsta de 3 ani și peste, care cântăresc cel puțin 10 kg, dar mai puțin de 25 kg	1 mg, o dată pe zi	0,5 ml

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să utilizați medicamentul.

Dacă utilizați mai mult Hepcludex decât trebuie

Dacă credeți că este posibil să fi utilizat mai mult decât trebuie, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Hepcludex

Dacă au trecut mai puțin de 4 ore de când ați uitat doza de Hepcludex, luați doza uitată cât mai curând posibil și luați următoarea doză programată la ora obișnuită.

Dacă au trecut mai mult de 4 ore de când ați uitat să luați doza de Hepcludex, **nu** luați doza uitată. Luați doza următoare în ziua următoare, la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați uitat o doză de Hepcludex.

Dacă încetați să utilizați Hepcludex

Dacă nu mai doriți să utilizați Hepcludex, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri tratamentul. Oprirea tratamentului poate reactiva infecția și vă poate agrava boala. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice modificări ale simptomelor după oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea Hepcludex, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apare vreuna din reacțiile adverse sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Următoarele reacții adverse sunt **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- durere de cap
- mâncărimi
- reacții la locul de injectare, care pot include tumefiere, roșeață, iritație, vânătăi, mâncărime, erupție trecătoare pe piele, întărire, infecție sau durere locală

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- amețeală
- greață
- oboseală

- manifestări asemănătoare gripei
- durere la nivelul articulațiilor

Următoarele reacții adverse sunt **rare** (pot afecta cel mult 1 persoană din 100):

- reacții alergice, care includ reacție anafilactică (reacție alergică bruscă, care poate pune viața în pericol).

Simptomele reacțiilor alergice pot include:

- dificultăți la respirație sau respirație șuierătoare
- tumefiere a feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem)
- erupții trecătoare pe piele
- modificare a tensiunii arteriale sau a pulsului.

Simptomele reacției anafilactice sunt similare celor ale reacției alergice, dar sunt mai severe și necesită asistență medicală de urgență.

Analizele de sânge pot, de asemenea, indica:

- nivel crescut de acizi biliari în sânge (foarte frecventă)
- o creștere a numărului de celule albe în sânge (eozinofile) (frecventă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hepcludex

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). Păstrați flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, dacă acest lucru nu este posibil, aceasta poate fi păstrată timp de până la 2 ore la o temperatură de cel mult 25 °C.

Important: Nu reutilizați flacoanele, seringă, acele sau orice resturi de apă sterilă pentru preparate injectabile. Hepcludex și materialele auxiliare sunt destinate unei singure utilizări. După utilizare, aruncați toate componentele, inclusiv apa sterilă pentru preparate injectabile neutilizată.

Nu aruncați niciun medicament sau ace folosite pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți și acele folosite.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hepcludex

Substanța activă este bulevirtidă 2 mg. Fiecare flacon conține acetat de bulevirtidă, echivalentul a 2 mg de bulevirtidă.

Celelalte componente sunt: carbonat de sodiu anhidru, bicarbonat de sodiu, manitol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

Cum arată Hepcludex și conținutul ambalajului

Bulevirtida este o pulbere pentru soluție injectabilă cu aspect de pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Fiecare cutie conține 30 de doze unice.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Franța

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Irlanda

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

Portugalia

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: +40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

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

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

7. Ghid de injectare pas cu pas pentru pacienți/îngrijitori

Înainte de a utiliza Hepcludex, trebuie să citiți mai întâi punctele 1-6 din acest prospect.

Înainte de a începe tratamentul cu acest medicament acasă, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum să preparați și să injectați Hepcludex. Acest ghid vă arată cum să preparați și să injectați Hepcludex. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă aveți neclarități sau întrebări sau dacă doriți mai multe informații sau ajutor. Acordați-vă timp pentru a prepara și a administra cu grijă injecția cu Hepcludex.

Dacă copilului dumneavoastră i s-a prescris Hepcludex dar nu îl poate administra singur, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest ghid de injectare pas cu pas pentru administrarea Hepcludex vă sunt adresate dumneavoastră, în calitate de îngrijitor al copilului.

Copiii sau adolescenții ar trebui să își facă injecția numai după ce sunt instruiți de un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui îngrijitor adult.

Notă: Accesoriile (acele, seringile, apa sterilă pentru preparate injectabile) neincluse în cutia de Hepcludex pot avea dimensiuni, forme și culori diferite față de imaginile prezentate în acest ghid de injectare pas cu pas. Aceste instrucțiuni prezintă pașii ce trebuie urmați pentru a amesteca și a injecta Hepcludex folosind un set de accesorii drept exemplu. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

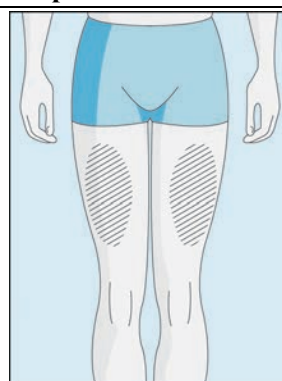
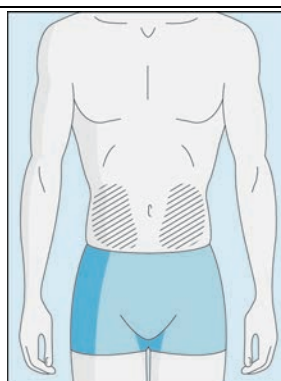
Locuri de injectare

Abdomen

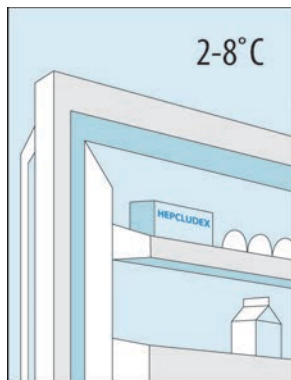
Partea superioară a coapselor

Cele mai bune locuri de injectare sunt abdomenul și coapsele superioare, prezentate în imagini. Pentru a reduce reacțiile la locul injectării, puteți schimba locul de injectare a Hepcludex cu regularitate.

Nu injectați Hepcludex în următoarele zone: genunchi, zona inghinală, partea inferioară sau interioară a feselor, direct într-un vas de sânge, în jurul ombilicului (buricului), pe un țesut cicatricial, o vânătăie, o aluniță, o cicatrice chirurgicală, un loc tatuat sau al unei arsuri sau unde există o reacție la locul injectării.



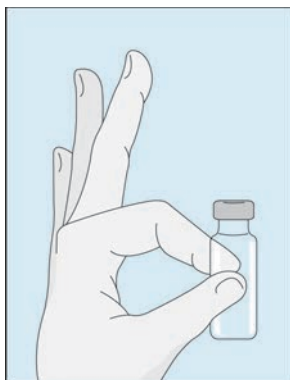
1. Înainte de injecție



1A

Păstrare

Flacoanele cu Hepcludex trebuie păstrate în ambalajul original, în frigider (2-8 °C), pentru a proteja Hepcludex de lumină.



1B

Pregătirea dozelor

Următoarele sunt instrucțiuni pentru dizolvarea unei singure doze.

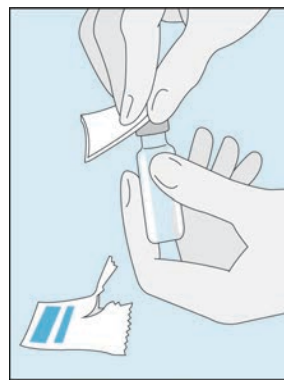


1C

Spălați-vă mâinile

Spălați-vă bine mâinile cu săpun și apă caldă și uscați-le cu un prosop curat.

După ce mâinile sunt curate, **nu** atingeți nimic altceva în afară de medicament, de accesorii și de zona din jurul locului de injecție.



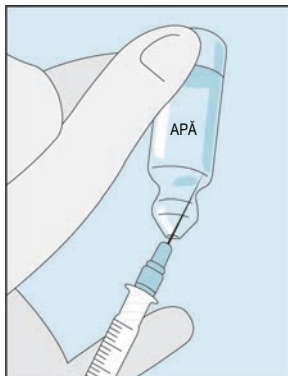
1D

Curățați flaconul

Ștergeți partea superioară a flaconului cu un tampon nou cu alcool și lăsați-o să se usuce la aer.

Dacă atingeți partea superioară din cauciuc după ce ați curățat-o, curățați-o din nou cu un nou tampon cu alcool.

2. Amestecați injectia



2A

Extrageți apă sterilă

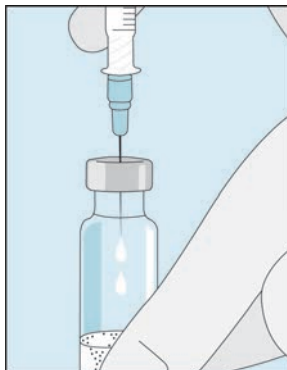
Luați seringă. Puneți-i acul mai lung.

Important! Asigurați-vă că acul cu capac este bine fixat, împingându-l ușor în jos în timp ce îl rotiți în sensul acelor de ceasornic.

Scoateți capacul de plastic.

Deschideți flaconul cu apă sterilă pentru preparate injectabile. Introduceți acul în flacon și întoarceți ușor flaconul cu apă cu fundul în sus. Asigurați-vă că vârful acului rămâne permanent sub suprafața apei, ca să nu pătrundă bule de aer în seringă.

Trageți încet pistonul înapoi pentru a introduce 1,0 ml de apă sterilă în seringă. Scoateți cu grijă acul și seringă din flacon.



2B

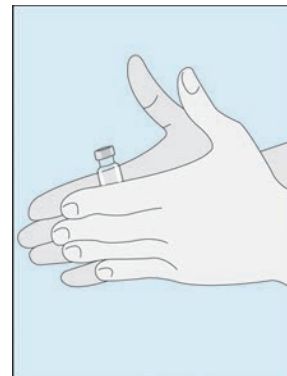
Injectați apă sterilă în pulbere

Bateți ușor în flaconul cu Hepcludex pentru a afâna pulberea.

Introduceți acul seringii cu apă sterilă până la capăt în flaconul de Hepcludex împingându-l drept prin centrul dopului de cauciuc, înclinat în unghi de 90°.

Injectați încet toată apa sterilă.

Scoateți acul din flacon și așezați seringă și acul într-un loc sigur.



2C

Amestecați ușor Hepcludex

Bateți ușor flaconul cu Hepcludex cu vârful degetului timp de 10 secunde pentru ca pulberea să înceapă să se dizolve.

Apoi, frecați ușor flaconul între palme pentru a asigura amestecarea completă. Asigurați-vă că nu rămâne pulbere prinsă pe peretele flaconului.

Important! Nu scuturați flaconul. Scuturarea va determina medicamentul să facă spumă și dizolvarea va dura mult mai mult.



2D

Verificați Hepcludex

După ce pulberea începe să se dizolve, puneți flaconul deoparte și aceasta se va dizolva complet.

După ce tapotați cu degetele, dizolvarea poate dura până la 3 minute.



2E

Pregătiți Hepcludex pentru injecție

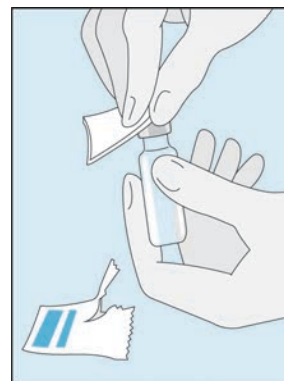
După ce s-a amestecat complet, soluția de Hepcludex trebuie să fie limpede.

Important! Soluția de Hepcludex complet dizolvat trebuie să fie limpede și fără spumă.

Dacă soluția prezintă spumă sau este gălbuie, lăsați-o mai mult timp să se dizolve. Dacă vedeți bule de aer, tapotați ușor flaconul până când acestea dispar.

Dacă observați particule în soluție după ce aceasta s-a dizolvat (complet), nu folosiți flaconul respectiv. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului care vi l-a furnizat.

Hepcludex reconstituit trebuie utilizat imediat.



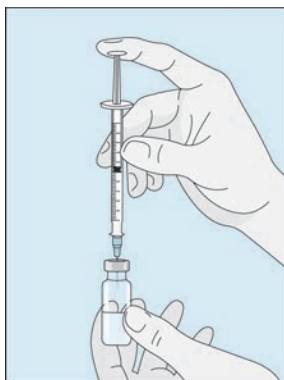
2F

Curățați flaconul

Curățați din nou partea superioară a flaconului de Hepcludex, folosind un tampon de alcool nou.

Lăsați-l să se usuce la aer.

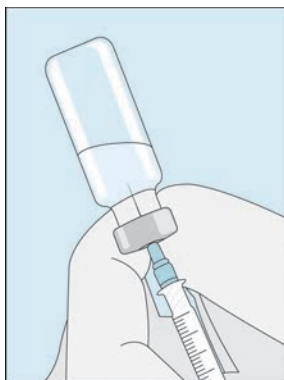
3. Injectați o doză



3A
Introduceți acul în flacon

Luați seringă.

Reintroduceți acul până la capăt în flaconul de Hepcludex împingându-l drept prin centrul dopului de cauciuc, înclinat în unghi de 90°.



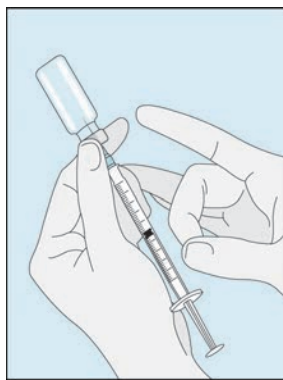
3B
Extrageți Hepcludex

Întoarceți ușor flaconul cu fundul în sus.

Asigurați-vă că vârful acului rămâne permanent sub suprafața soluției de Hepcludex pentru a împiedica pătrunderea bulelor de aer în seringă.

Verificați de două ori cantitatea pentru injecție, din tabelul pentru *Doza recomandată* din secțiunea 3 a prospectului.

Trageți încet de piston pentru a extrage cantitatea de lichid de care aveți nevoie.



3C
Finalizați prepararea

Bateți ușor sau dați un bobârnac seringii și împingeți/trageți pistonul pentru a scoate aerul și bulele de aer.

Pentru a vă asigura că în seringă rămâne cantitatea corectă de Hepcludex, este posibil să trebuiască să trageți pistonul dincolo de marcajul de pe seringă.

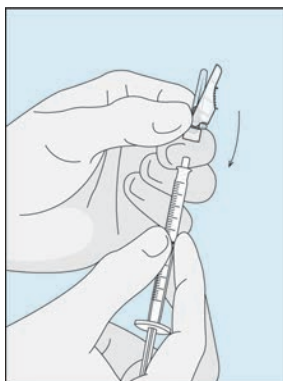
Scoateți cu grijă acul și seringă din flacon.



3D
Schimbați și aruncați acul

Scoateți acul mai lung din seringă și aruncați-l în mod corespunzător într-un recipient pentru obiecte ascuțite astfel încât să nu poată răni pe nimeni.

Important! Nu puneți capacul de plastic înapoi pe ac.



3E

**Atașați acul pentru
injecție**

Introduceți acul mai
scurt în seringă.

Important! Asigurați-
vă că acul cu capac
este bine fixat,
împingându-l ușor în
jos în timp ce îl rotiți
în sensul acelor de
ceasornic.

Notă: Este posibil ca
acul mai scurt să aibă
sau nu un dispozitiv de
siguranță pe partea
laterală.



3F

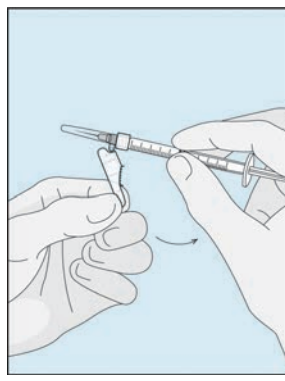
**Alegeți locul de
injectare**

Alegeți un loc diferit
de cel pe care l-ați
folosit la ultima
injecție.

Curățați locul de
injectare cu un tampon
nou cu alcool.

Începeți dinspre
centru, aplicați
presiune și curățați
folosind o mișcare
circulară, către
exterior.

Important! Lăsați
locul să se usuce la
aer.



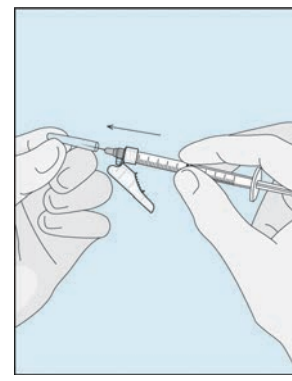
3G

**Pliati înapoi
dispozitivul de
siguranță (dacă este
cazul)**

Notă: Dacă acul pentru
injecție nu este prevăzut
cu un dispozitiv de
siguranță, treceți direct
la pasul **3H**.

Țineți seringă cu o
mână și pliați
dispozitivul de
siguranță înapoi spre
seringă.

Nu scoateți dispozitivul
de siguranță al acului
de pe acul pentru
injecție.

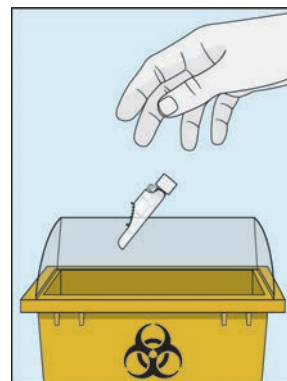
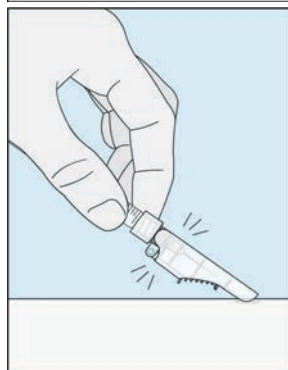
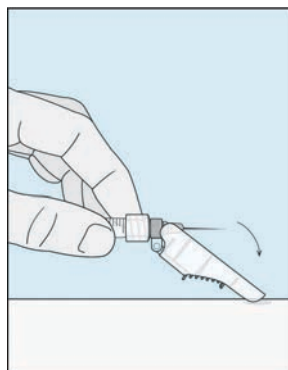
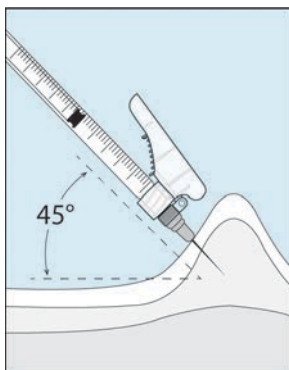


3H

**Scoateți capacul
acului**

Scoateți cu grijă
capacul de plastic al
acului pentru injecție.

Nu atingeți acul sau nu
lăsați acul să atingă alte
suprafețe.



3I

Pregătiți locul de injectare

Prindeți cu două degete și țineți un pli de piele curățată din jurul locului de injectare.

3J

Injectați Hepcludex

Străpungeți pielea într-un unghi de 45 de grade. Acul trebuie introdus complet.

Apăsați încet pistonul până la capăt pentru a injecta Hepcludex.

Scoateți acul din piele.

3K

După injectare, acoperiți acul cu dispozitivul de siguranță (dacă este cazul)

Notă: Dacă acul pentru injecție nu este prevăzut cu un dispozitiv de siguranță, treceți direct la pasul **3L**.

Puneți dispozitivul de siguranță al acului pentru injecție pe suprafața de lucru.

Apăsați acul înspre dispozitivul de siguranță pentru a acoperi și a bloca dispozitivul de siguranță.

Nu atingeți acul.

3L

Eliminați acul în condiții corespunzătoare

Scoateți acul din seringă și aruncați (eliminați) în recipientul pentru obiecte ascuțite astfel încât nimeni să nu poată fi rănit.

Eliminați seringă (fără ac) separat și conform reglementărilor locale.

Important! Nu reutilizați flaconul de Hepcludex, seringă, acele sau orice resturi de apă sterilă pentru preparate injectabile.

După utilizare, aruncați flaconul, inclusiv orice lichid în exces neutilizat.

***Flacoanele de
Hepcludex și alte
accesorii sunt
destinate unei singure
utilizări. După
utilizare, aruncați
(eliminați) toate
componentele, inclusiv
apa sterilă pentru
preparate injectabile
neutilizată.***