

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HEPCLUDEX 2 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene bulevirtida acetato equivalente a 2 mg de bulevirtida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

El polvo es de color blanco a blanquecino.

Tras la reconstitución, solución con un pH de aproximadamente 9,0 y osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepcludex está indicado para el tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes adultos positivos para ARN del VHD en plasma (o en suero) con enfermedad hepática compensada.

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente debe iniciar el tratamiento un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con infección por VHD.

Posología

La bulevirtida debe administrarse en una dosis de 2 mg una vez al día (cada 24 h \pm 4 h) mediante inyección subcutánea en monoterapia o junto con un análogo de nucleósidos/nucleótidos para el tratamiento de la infección subyacente por el VHB.

Con respecto a la administración junto con análogos de nucleósidos-nucleótidos para el tratamiento de la infección por VHB, consultar la sección 4.4.

Duración del tratamiento

Se desconoce la duración óptima del tratamiento. El tratamiento debe continuar mientras se asocie a un beneficio clínico.

Se debe considerar interrumpir el tratamiento en caso de seroconversión del HBsAg o pérdida de respuesta virológica y bioquímica de manera sostenida (6 meses).

Dosis olvidadas

Si se omite una inyección y han transcurrido menos de 4 horas desde la hora programada, la inyección deberá ponerse tan pronto como sea posible. La hora de la siguiente inyección no se calculará a partir de la fecha de la

inyección de «rescate», sino conforme a la pauta de inyección previamente establecida. Por consiguiente, habrá que volver a la pauta habitual de administración, a la hora señalada, el día siguiente.

Si se ha olvidado una inyección y han pasado más de 4 horas desde la hora programada, no se debe administrar la dosis olvidada.

La siguiente inyección se administrará según el calendario habitual (inyección de la dosis prescrita sin duplicar), a la hora señalada el día siguiente.

Si la inyección se realiza por error más de 4 horas después de la hora programada, la siguiente inyección se deberá administrar de la forma habitual (es decir, conforme al calendario original).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se dispone de datos en pacientes de más de 65 años.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios con bulevirtida en pacientes con insuficiencia renal.

Se debe supervisar atentamente la función renal. Durante el tratamiento pueden aumentar las sales biliares. Debido a la excreción renal de las sales biliares, el aumento de las sales biliares puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh-Turcotte). No se ha establecido la seguridad y eficacia de la bulevirtida en pacientes con cirrosis descompensada (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la bulevirtida en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea únicamente. La bulevirtida se puede inyectar en lugares como la parte superior del muslo o el abdomen.

Debe impartirse una formación adecuada a los pacientes que se autoadministren el producto con el fin de reducir al mínimo el riesgo de reacciones en el lugar de la inyección.

El paciente debe seguir cuidadosamente las «Instrucciones para el usuario», incluidas en el envase.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Genotipo de VHD y VHB

El genotipo 1 del VHD, fue el predominante en la población de ensayos clínicos. Se desconoce si el genotipo del VHD o del VHB afecta a la eficacia clínica de la bulevirtida.

Enfermedad hepática descompensada

No se ha establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de la bulevirtida en pacientes con cirrosis descompensada. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB)

La infección subyacente por el VHB debe tratarse simultáneamente de acuerdo con las directrices terapéuticas actuales. En el estudio clínico de bulevirtida MYR202, solo se incluyeron pacientes con signos de hepatitis activa a pesar del tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos; se administró tenofovir, disoproxilo fumarato, junto con bulevirtida. Se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de ADN del VHB.

Exacerbaciones de la hepatitis una vez interrumpido el tratamiento

La interrupción del tratamiento con bulevirtida puede dar lugar a la reactivación de la infección por VHD y VHB y a la exacerbación de la hepatitis. En caso de interrupción del tratamiento, se debe realizar una monitorización cuidadosa de la función hepática, incluidos los niveles de transaminasas, así como la carga viral de ADN de VHB y ARN de VHD.

Aumento de las sales biliares

Con mucha frecuencia se ha observado con bulevirtida un aumento de las sales biliares en suero asintomático y dependiente de la dosis. Este incremento es reversible tras la interrupción del tratamiento. Ello es de esperar en la mayoría de los pacientes, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la bulevirtida la cual, mediante la inactivación del receptor del polipéptido cotransportador del taurocolato de sodio (NTCP), bloquea el transporte de ácidos biliares de la sangre portal a los hepatocitos. En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de las sales biliares puede ser más pronunciado.

No se dispone de datos sobre el efecto a largo plazo (> 48 semanas) de este aumento de sales biliares inducido por la bulevirtida (ver sección 4.8).

Reacciones en el lugar de perfusión

La bulevirtida está indicada para su administración en inyección subcutánea, lo cual se asocia al riesgo de reacciones en el lugar de la inyección tales como hinchazón, enrojecimiento, irritación, picor, infección, hematoma y dolor local. Es más probable que se produzcan estas reacciones locales si la inyección se administra accidentalmente en un lugar inadecuado o si se desvía accidentalmente a tejidos blandos.

Coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C:

No se dispone de datos en pacientes coinfectados por el VIH o el VHC.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, es decir, es esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

In vitro se ha demostrado que algunos medicamentos pueden inhibir la diana de la bulevirtida, el polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP). No se recomienda la administración junto con tales medicamentos (p. ej. sulfasalazina, irbesartán, ezetimiba, ritonavir y ciclosporina A).

Como medida de precaución, se aconseja una estrecha vigilancia clínica cuando se administren sustratos del NTCP (p.ej., estrona 3-sulfato, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y hormonas tiroideas) junto con bulevirtida. En la medida de lo posible, se debe evitar la administración junto con estos sustratos.

In vitro se observó que la bulevirtida inhibía los transportadores OATP1B1/3, aunque solo a una concentración $\geq 0,5 \mu\text{M}$, la cual solo se alcanza *in vivo* tras la administración de dosis altas de bulevirtida (10 mg por vía

subcutánea). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Como medida de precaución, se aconseja una estrecha vigilancia clínica cuando se administre junto con sustratos de OATP1B1/3 (p.ej., atorvastatina, bosentán, docetaxel, fexofenadina, glecaprevir, gliburida (glibenclamida), grazoprevir, nateglinida, paclitaxel, paritaprevir, pitavastatina, pravastatina, repaglinida, rosuvastatina, simeprevir, simvastatina, olmesartán, telmisartán, valsartán o voxilaprevir). En la medida de lo posible, se debe evitar la administración junto con estos sustratos.

En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, la administración conjunta de tenofovir y bulevirtida no reveló ningún efecto sobre la farmacocinética de tenofovir.

No se observó inhibición de CYP por la bulevirtida *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Sin embargo, en un estudio clínico se observó un aumento de aproximadamente el 40 % en la media geométrica de los valores parciales de ABC_{2-4h} del midazolam (sustrato del CYP3A4) administrado junto con bulevirtida a dosis altas (10 mg) y tenofovir (245 mg), aunque no se detectó una influencia significativa sobre el ABC_{2-4h} del midazolam solo para tenofovir. Como medida de precaución, se aconseja una estrecha vigilancia clínica de los fármacos administrados simultáneamente que tienen un índice terapéutico estrecho y son sustratos sensibles del CYP3A4 (pej., ciclosporina, carbamazepina, simvastatina, sirolimus y tacrolimus).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de bulevirtida en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, es preferible evitar la administración de bulevirtida durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si la bulevirtida se excreta en la leche materna humana. Por consiguiente, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con bulevirtida tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño con respecto al beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de la bulevirtida sobre la fertilidad. En estudios realizados en animales, no se han observado efectos de la bulevirtida sobre el apareamiento y la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del producto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe informar a los pacientes de que se han notificado mareos durante el tratamiento con bulevirtida. (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron el aumento asintomático, dependiente de la dosis y reversible (tras la suspensión del tratamiento) de las sales biliares (muy frecuente) y las reacciones en el lugar de la inyección (frecuentes) (ver sección 4.4).

La reacción adversa grave notificada con más frecuencia fue una exacerbación de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento con bulevirtida, posiblemente relacionada con el rebote virológico después de suspender el tratamiento (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas frecuentes y muy frecuentes, clasificadas por el sistema MedDRA y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100, <1/10$).

Clasificación de órganos del sistema ,mn Med DRA	Reacciones adversas	
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $<1/10$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Eosinofilia Leucopenia Linfopenia Neutropenia Reticulocitopenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos Dolor de cabeza Somnolencia
Trastornos cardíacos		Taquicardia
Trastornos gastrointestinales		Distensión abdominal Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Hiperhidrosis Prurito Erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios		Hematuria
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Cansancio Enfermedad seudogripal Eritema en el lugar de la inyección Hematoma en el lugar de la inyección Prurito en el lugar de la inyección Dermatitis en el lugar de la inyección Reacción local
Exploraciones complementarias	Aumento de la concentración total de sales biliares	Aumento de ALT Aumento de la amilasa Aumento de AST Aumento de la bilirrubina en sangre Aumento de la creatinina en sangre Aumento de GT Reducción de la hemoglobina Aumento de INR Aumento de la lipasa Disminución del recuento de neutrófilos

Descripción de algunas reacciones adversas:

Aumentos de ALT

La mayoría de los aumentos de ALT se notificaron después de interrumpir el tratamiento y pueden estar relacionados con una exacerbación de la hepatitis tras la suspensión del tratamiento antiviral.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos sobre sobredosis en seres humanos con bulevirtida. Si se produce una sobredosis, se debe supervisar al paciente para detectar indicios de toxicidad y proporcionar tratamiento sintomático estándar según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, otros antivirales. Código ATC: J05AX28

Mecanismo de acción

La bulevirtida bloquea la entrada del VHB y el VHD en los hepatocitos uniéndose e inactivando el NTCP, un transportador de sales biliares que actúa como receptor esencial de la entrada del VHB/VHD.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y la seguridad de la bulevirtida se investigaron en dos ensayos en fase 2. Se incluyeron pacientes con infección por VHD crónica y hepatitis activa. La población de ambos estudios era en su mayoría caucásica, con predominio del genotipo 1 del VHD.

Estudio MYR 202

Un estudio clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado en fase 2 evaluó la eficacia y seguridad de tres dosis de bulevirtida (2 mg/día, 5 mg/día y 10 mg/día) durante 24 semanas en pacientes con hepatitis D crónica con cirrosis hepática o que no habían respondido a un tratamiento anterior con interferón o en los que dicho tratamiento estaba contraindicado (inclusive antecedentes de intolerancia al interferón). Los participantes en el estudio recibieron diariamente inyecciones subcutáneas de bulevirtida 2 mg/día, 5 mg/día y 10 mg/día además de tenofovir (comprimidos), o bien tenofovir solo durante 24 semanas. El 50 % de los participantes en el estudio presentaban cirrosis hepática al inicio del estudio. Los participantes presentaban enfermedad hepática compensada, la edad media era de 40,2 (9,5) años, el 66,9 % eran varones, el 85,6 % eran caucásicos, el 13,6 % asiáticos y el 0,8 % negros. Los pacientes tenían hepatitis activa con una concentración media de ALT de 115 (79,5) U/l. Se excluyó a los pacientes con VIH e infección por VHC activa. Las características al inicio eran similares entre los grupos de tratamiento. El criterio de valoración principal del estudio fue ARN del VHD indetectable o disminución $\geq 2 \log_{10}$ a partir del valor inicial hasta la semana 24.

La siguiente tabla resume los resultados de eficacia en la población mITT en la semana 24:

Respuesta de ARN del VHD	Grupo A: (n=28) 2 mg de bulevirtida + TDF	Grupo B: (n=32) 5 mg de bulevirtida + TDF	Grupo C: (n = 30) 10 mg de bulevirtida + TDF	Grupo D: (n = 28) TDF
---------------------------------	--	--	---	--------------------------------------

Pacientes con ARN de VHD indetectable o disminución $\geq 2\log_{10}$ desde el inicio hasta la semana 24	53,6 %*	50,0% *	76,7%*	3,6%
Pacientes con ARN del VHD indetectable o disminución $> 2\log_{10}$ y ALT normal en la semana 24	21,4%*	28,1% *	36,7% *	0,0%
Pacientes con normalización de ALT	42,9%*	50,0%*	40,0%*	7,1%

* Valor de $p \leq 0,05$ TDF = fumarato de disoproxilo de tenofovir

Los valores de ALT ≤ 31 U/l en mujeres y ≤ 41 U/l en varones se consideraron normales

En este estudio, 25 participantes desarrollaron anticuerpos contra el fármaco (ADA). No se observaron evidencias de estos ADA ni en la farmacocinética ni en la eficacia de Hepcludex.

Estudio MYR 203

En el estudio 203, un total de 15 pacientes recibió 2 mg diarios de bulevirtida durante 48 semanas. En este limitado conjunto de datos, los perfiles de eficacia y seguridad no fueron sustancialmente distintos a los de los pacientes tratados durante 24 semanas. Dos pacientes desarrollaron un rebrote virológico, posiblemente relacionado con el incumplimiento de la medicación.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Hepcludex en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección crónica por hepatitis D (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

<Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se caracterizaron las propiedades farmacocinéticas de la bulevirtida tras la administración por vía intravenosa y subcutánea. La exposición a la bulevirtida aumentó desproporcionadamente, mientras que el aclaramiento y el volumen de distribución disminuyeron con dosis más altas.

Distribución

El volumen de distribución estimado es inferior al total de agua corporal. La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas es alta con más de un 99 % de la bulevirtida unida a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

No se realizaron estudios de biotransformación para la bulevirtida. La bulevirtida es un péptido lineal formado por L-aminoácidos y se prevé que se degrade en péptidos más pequeños y aminoácidos individuales. No se prevén metabolitos activos.

Según los resultados de los estudios de interacción *in vitro*, la bulevirtida no inhibió CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4.

No se ha observado que la bulevirtida cause la inducción *in vitro* de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

A partir de los estudios *in vitro*, no se prevén interacciones clínicamente relevantes para los transportadores de eflujo más frecuentes (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 y MATE2K) ni para los transportadores de absorción (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 y OCT2). Se identificó una interacción *in vitro* específica con los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, OATP1B1 y OATP1B3 con valores de IC₅₀ de 0,5 y 8,7 μM, respectivamente.

Eliminación

No se detectó excreción de bulevirtida en la orina en voluntarios sanos. Se supone que la vía de eliminación principal es a través de la unión a la diana (NTCP). Tanto la distribución como la eliminación tras varias dosis se redujeron en comparación con los valores estimados tras la primera dosis. Los cocientes de acumulación para la dosis de 2 mg de C_{máx} y ABC fueron aproximadamente el doble. Se supone que el estado estacionario se alcanza en las primeras semanas de administración. Después de alcanzar las concentraciones máximas, los niveles en plasma disminuyeron con t_{1/2} de 4 a 7 horas.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios con bulevirtida en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios con bulevirtida en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos en pacientes mayores de 65 años.

Población pediátrica

No se dispone de datos en pacientes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se realizaron estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad debido a la naturaleza y el mecanismo de acción del producto.

Se ha completado un estudio de desarrollo pre y postnatal (DPPN) en ratas que no mostró ninguna toxicidad relacionada con la bulevirtida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato de sodio anhidro
Hidrogenocarbonato de sodio
Manitol
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

1 año.

Antes de la reconstitución, el producto puede conservarse en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de tres meses.

Tras la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 2 horas a temperatura ambiente (inferior a 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, se recomienda utilizar el producto inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el congelador (a -20 °C). Para protegerlos de la luz, mantener los viales en el envase exterior. Conservar hasta tres meses en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) (ver sección 6.3) y no congelar de nuevo.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro con tapón de goma de bromobutilo, sellado con cápsula de tipo flip-off (de aluminio con disco de plástico)

Envase de 30 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es de un solo uso y el resto de producto no utilizado debe desecharse adecuadamente. El paciente debe proporcionar agua para preparaciones inyectables, jeringuillas, puntas de aguja y algodón con alcohol.

Instrucciones de uso

El vial de bulevirtida se debe sacar de la nevera justo antes de la inyección y se debe retirar la cápsula flip-off de color azul. Se toma una jeringuilla de un solo uso y se acopla una punta de aguja (25 mm, 25G) en el cabezal de la jeringuilla para extraer 1 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringuilla. Seguidamente se inserta la aguja con la jeringuilla que contiene el agua para preparaciones inyectables en el vial de bulevirtida a través del tapón de goma. A continuación se inyecta el agua de inyección de la jeringuilla en el vial de bulevirtida, y se debe balancear este con cuidado hasta obtener una solución transparente. Se debe extraer todo el contenido del vial de bulevirtida en la misma jeringuilla con la punta de aguja de 25 mm, 25 G.

A continuación hay que separar la punta de la aguja de esta. A esta jeringuilla, se debe acoplar una punta de aguja especial (13 mm, 26 ó 27G) y todas las burbujas de aire que haya en la jeringuilla se deben extraer antes de la inyección. A continuación, se administra el contenido del vial de bulevirtida por vía subcutánea.

Eliminación del medicamento y componentes auxiliares

Todos los componentes/residuos utilizados se deben manipular según la normativa vigente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Myr GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg/Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1446/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> y en la página web de MYR GmbH (<http://myr-pharma.com/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Lyocontract GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14a(4) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Recopilación de datos procedentes de la participación en el registro MYR-HDV	-
MYR204 - Estudio clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado en fase 2b para evaluar la eficacia y la seguridad de la bulevirtida en combinación con interferón alfa-2a pegilado en pacientes con hepatitis delta crónica	28 de febrero de 2023

Descripción	Fecha límite
MYR301 — Estudio clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado en fase 3 para evaluar la eficacia y la seguridad de la bulevirtida en pacientes con hepatitis delta crónica	28 de febrero de 2025

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HEPCLUDEX 2 mg polvo para solución inyectable
bulevirtida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2 mg de bulevirtida (en forma de acetato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: carbonato de sodio anhidro, hidrogenocarbonato de sodio, manitol, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
30 viales de un solo uso

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Administración por vía subcutánea tras la reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el congelador. Para protegerlos de la luz, mantener los viales en el envase exterior. Conservar hasta tres meses en la nevera y no congelar de nuevo.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MYR GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg v. d. H.
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1446/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

HEPCLUDEX

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

HEPCLUDEX 2 mg polvo para inyección
bulevirtida
Vía subcutánea después de la reconstitución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 mg

6. OTROS

Conservar en nevera durante un máximo de tres meses

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Hepcludex 2 mg polvo para solución inyectable bulevirtida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Hepcludex y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hepcludex
3. Cómo usar Hepcludex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hepcludex
6. Contenido del envase e información adicional
7. Guía para la inyección paso a paso

1. Qué es Hepcludex y para qué se utiliza

Qué es Hepcludex

Hepcludex contiene la sustancia activa bulevirtida, que es un medicamento antiviral.

Para qué se utiliza Hepcludex

Hepcludex se utiliza para tratar la infección a largo plazo (crónica) por virus de la hepatitis delta (VHD) en adultos con enfermedad hepática compensada (cuando el hígado aún funciona adecuadamente). La infección por el virus de la hepatitis delta causa inflamación del hígado.

Cómo actúa Hepcludex

El VHD utiliza una proteína concreta de las células hepáticas para entrar en dichas células. La bulevirtida, el principio activo de este medicamento, bloquea la proteína y de este modo impide la entrada del VHD en las células hepáticas. Esto reduce la propagación del VHD en el hígado y la inflamación.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hepcludex

No tome Hepcludex:

- si es alérgico a la bulevirtida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

No interrumpa el tratamiento con Hepcludex a menos que su médico le recomiende hacerlo. Interrumpir el tratamiento puede reactivar la infección y empeorar su enfermedad.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Hepcludex:

- si el hígado no funciona adecuadamente – no se sabe en qué medida actúa Hepcludex en esas circunstancias; si no funciona bien el hígado, no se recomienda usar Hepcludex.
- si ha tenido una enfermedad renal o si los análisis indican problemas de riñón. Antes y durante el tratamiento, su médico puede solicitar análisis de sangre para comprobar el correcto funcionamiento de los riñones;
- si padece infección por VIH o hepatitis C - no se sabe cómo actúa Hepcludex en estas circunstancias; su médico puede solicitar análisis de sangre para comprobar el estado de la infección por VIH o hepatitis C
- si experimenta reacciones tales como inflamación, enrojecimiento, irritación, hematomas, picor, infección o dolor en el lugar de la inyección (este medicamento se administra en inyección subcutánea).
- si tiene un aumento de ácidos biliares en sangre. Hepcludex aumenta el nivel de ácidos biliares en sangre; se desconoce el efecto a largo plazo de la elevación de los ácidos biliares.

Niños y adolescentes

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben recibir tratamiento con Hepcludex.

Otros medicamentos y Hepcludex

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos adversos de Hepcludex y no debe tomarlos al mismo tiempo. Esta es la razón por la que debe informar al médico si está tomando alguno de estos medicamentos:

- ciclosporina, un medicamento que inhibe el sistema inmunitario;
- ezetimiba, utilizado para tratar los niveles elevados de colesterol en sangre;
- irbesartán, utilizado para tratar la hipertensión arterial y cardiopatías;
- ritonavir, utilizado para tratar la infección por el VIH;
- sulfasalazina, utilizada para tratar la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir los efectos de Hepcludex cuando se toman juntos. En algunos casos, puede que tenga que hacerse algunas pruebas o que su médico tenga que modificar la dosis o someterse a controles periódicos:

- tratamientos contra el cáncer (p. ej., dasatinib, docetaxel, ibrutinib o paclitaxel);
- antihistamínicos utilizados para las alergias (p.ej., ebastina o fexofenadina);
- medicamentos para el sistema inmunitario (p.ej., everolimús, sirolimús o tacrolimús);
- medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C y el VIH (p.ej., darunavir, glecaprevir, grazoprevir, indinavir, maraviroc, paritaprevir, saquinavir, simeprevir, tipranavir o voxilaprevir);
- medicamentos para la diabetes (p. ej., glibenclamida, nateglinida o repaglinida);
- medicamentos para la disfunción eréctil (p.ej., avanafil, sildenafil o vardenafil);
- medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial y las cardiopatías (p.ej., olmesartán, telmisartán o valsartán);
- estatinas, medicamentos usados para los niveles elevados de colesterol en sangre (p.ej. atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina);
- hormonas tiroideas utilizadas para tratar problemas de tiroides;
- alfentanilo, un medicamento opiáceo que se utiliza para tratar el dolor intenso;
- bosentán, utilizado para la hipertensión arterial pulmonar;
- buspirona, un medicamento para la ansiedad;
- budesonida, utilizada para el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
- conivaptán y tolvaptán, utilizados para tratar la hiponatremia (niveles bajos de sodio);
- darifenacina, utilizada para tratar la incontinencia urinaria;

- dronedarona, un medicamento para las arritmias cardíacas;
- eletriptán, utilizado para los dolores de cabeza de tipo migrañoso;
- eplerenona, utilizada para la hipertensión;
- estrona 3-sulfato, un medicamento hormonal para la menopausia;
- felodipino y nisoldipino (medicamentos para el corazón);
- lomitapida, utilizada para los niveles elevados de colesterol en sangre;
- lurasidona y quetiapina, medicamentos antipsicóticos para trastornos psiquiátricos;
- midazolam y triazolam, medicamentos para tratar el insomnio (incapacidad para dormir) y para anestesia (evitar el dolor durante la cirugía);
- naloxegol, utilizado para tratar la dependencia de medicamentos opioides para el dolor intenso;
- ticagrelor, anticoagulante para impedir la coagulación de la sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe usar este medicamento a menos que su médico se lo indique específicamente.

Si es una mujer en edad fértil, no debe usar este medicamento sin un método anticonceptivo eficaz.

Hable con su médico para decidir si puede amamantar durante el tratamiento con Hepcludex.

Se desconoce si Hepcludex se excreta en la leche materna. Por consiguiente, se debe decidir interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Hepcludex.

Conducción y uso de máquinas

Mareo y cansancio son efectos adversos que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, es decir, es esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Hepcludex

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Posología

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al mes en inyección subcutánea (justo debajo de la piel). Su médico le indicará cuánto tiempo debe el medicamento.

Su médico y enfermero le enseñarán cómo preparar e inyectar Hepcludex. Este prospecto contiene una guía para la inyección paso a paso para ayudarle a inyectarse el medicamento (ver sección 7).

Si toma más Hepcludex del que debe

La dosis normal es de 2 mg (1 vial) una vez al día. Si cree que puede haber recibido más de lo debido, dígaselo a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Hepcludex

Si han pasado menos de 4 horas desde el olvido de una dosis de Hepcludex, se debe inyectar esa dosis omitida lo antes posible y administrarse la siguiente dosis programada a la hora habitual.

Si han pasado más de 4 horas desde el olvido de una dosis de Hepcludex, **no** se debe administrar la dosis omitida. Se debe administrar la próxima dosis el día siguiente a la hora habitual. No se debe administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Informe a su médico si ha olvidado una dosis de Hepcludex.

No interrumpa el tratamiento con Hepcludex sin hablar antes con su médico.

Si ya no desea recibir Hepcludex, consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento. Interrumpir el tratamiento puede reactivar la infección y empeorar su enfermedad. Informe a su médico inmediatamente sobre cualquier cambio en los síntomas tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquier efecto adverso o si observa alguno no mencionado en este prospecto, consulte a su médico.

El siguiente efecto adverso es **muy frecuente** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- aumento de los niveles de ácidos biliares en sangre.

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- mareo
- náuseas
- cansancio
- somnolencia
- ritmo cardíaco más rápido de lo normal (taquicardia)
- enfermedad seudogripal
- abdomen (tripa) hinchado
- picor
- dolor en las articulaciones
- espasmos musculares
- reacciones en el lugar de la inyección que pueden incluir hinchazón, enrojecimiento, irritación, hematomas, picor, infección o dolor
- sudoración excesiva o incontrolada
- sangre en la orina
- enrojecimiento de la piel
- erupción cutánea.

Los análisis de sangre también pueden indicar:

- aumento de los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina en sangre. Suelen aumentar en la mayoría de las enfermedades que causan lesiones en el hígado;
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia);
- disminución de glóbulos rojos inmaduros (reticulocitos);
- disminución de glóbulos blancos (eosinófilos, linfocitos, neutrófilos) o plaquetas (trombocitos) en la sangre;
- una reducción de los niveles de hemoglobina en la sangre;
- aumento del nivel de amilasa y lipasa en la sangre (signos de posible lesión del páncreas);
- aumento del índice internacional normalizado (INR) de coagulación de la sangre (que aumenta el riesgo de hemorragias y hematomas);
- Aumento del nivel de creatinina en sangre (signo de lesión en los riñones).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Hepcludex

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el congelador (a -20 °C). Para protegerlos de la luz, mantener los viales en el envase exterior. Conservar hasta tres meses en la nevera (entre 2 °C y 8°C) y no congelar de nuevo.

La solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente. No obstante, si ello no es posible, se puede conservar durante un máximo de 2 horas a una temperatura inferior a 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de las agujas utilizadas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Hepcludex

El principio activo es bulevirtida 2 mg. Cada vial contiene bulevirtida acetato equivalente a 2 mg de bulevirtida.

Los demás componentes son carbonato de sodio anhidro, hidrogenocarbonato de sodio, manitol, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

Aspecto del producto y contenido del envase

La bulevirtida es un polvo para solución inyectable y se presenta en forma de polvo blanco o blanquecino. Cada caja contiene 30 dosis individuales.

Titular de la autorización de comercialización

MYR GmbH
Hessenring 89
61348 Bad Homburg
Alemania

Responsable de la fabricación

LYOCONTRACT GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}> <{mes AAAA}>.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu> <http://www.ema.europa.eu> <, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>)>. <También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.>

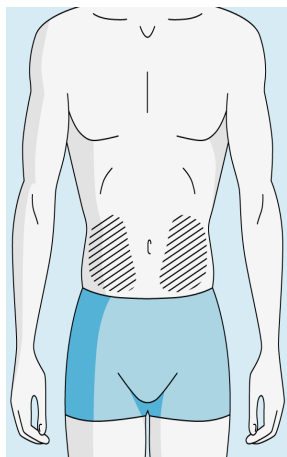
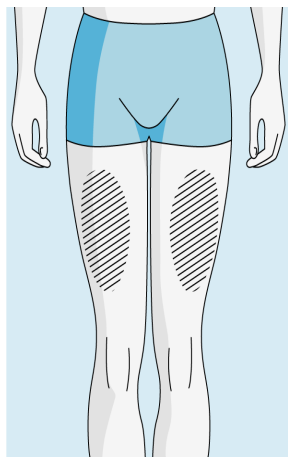
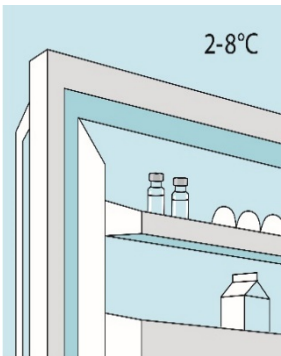
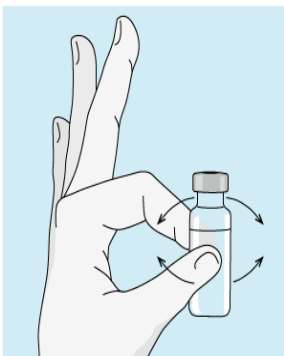
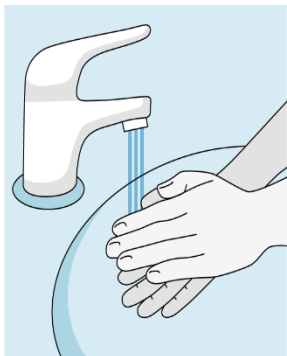
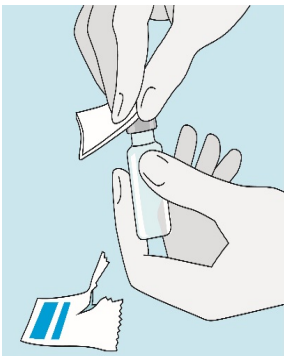
<----->

<Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:>

7. Guía para la inyección paso a paso

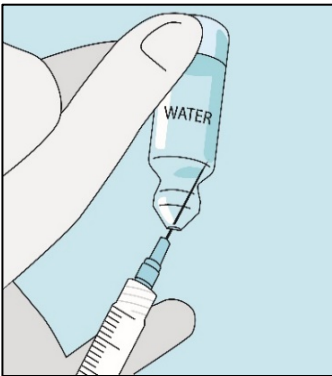
Antes de usar Hepcludex, debe leer primero las secciones 1-6 de este prospecto.

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento en casa, su médico o enfermero le enseñará cómo preparar e inyectar Hepcludex. En esa guía se indica cómo debe inyectarse el medicamento usted mismo. Consulte a su médico o enfermero si hay algo que no le parezca claro, si tiene alguna pregunta o si necesita más información o ayuda. Tómese el tiempo necesario para preparar e inyectar Hepcludex con cuidado.

Lugares de inyección	Abdomen	Parte superior del muslo	
<p>Para reducir las reacciones en el lugar de la inyección, puede cambiar el lugar de inyección de la bulevirtida de manera regular.</p> <p>No inyecte bulevirtida en las siguientes zonas: rodilla, ingle, parte inferior o interior de las nalgas, directamente en un vaso sanguíneo, alrededor del ombligo, en tejido cicatricial, hematomas, verrugas, una cicatriz quirúrgica, tatuajes o quemaduras, o cuando pueda producirse una reacción en el lugar de la inyección.</p>			
			
<p>1A</p> <p>Almacenamiento</p>	<p>1B</p> <p>Mezclar dosis</p>	<p>1C</p> <p>Lavarse las manos</p>	<p>1D</p> <p>Limpiar la parte superior de los viales</p>
<p>Los viales de bulevirtida se deben conservar en el embalaje original en la nevera (entre 2 y 8 °C) para proteger la bulevirtida de la luz. Los viales no se pueden conservar durante más de 3 meses.</p>	<p>La bulevirtida reconstituida debe utilizarse inmediatamente.</p> <p>Las siguientes instrucciones son para disolver una dosis única.</p>	<p>Lávese bien las manos con jabón y agua tibia y séquelas con una toalla limpia.</p> <p>Una vez que las manos estén limpias, no toque nada más que el medicamento, el material auxiliar y</p>	<p>Frote la parte superior del vial con un algodón nuevo empapado en alcohol y deje que se seque al aire.</p> <p>Si toca el tapón de goma después de limpiarlo, límpielo de nuevo con otro</p>

la zona que rodea al lugar de inyección.

algodón empapado en alcohol.



2A

Extraer agua estéril

Coja la jeringuilla. Coloque en ella la aguja más larga.

¡Importante! Asegúrese de que la aguja tapada está bien ajustada, presionándola ligeramente mientras la gira en el sentido de las agujas del reloj.

Retire el capuchón de plástico.

Abra el agua para preparaciones inyectables. Inserte la aguja en el vial e invierta suavemente el vial de agua. Asegúrese de que la punta de la aguja esté siempre por debajo de la superficie del agua para que no entren burbujas de aire en la jeringuilla.

Tire lentamente del émbolo hasta tener 1,0 cc/ml de agua estéril dentro de la jeringuilla. Retire cuidadosamente la aguja y la jeringuilla del vial.



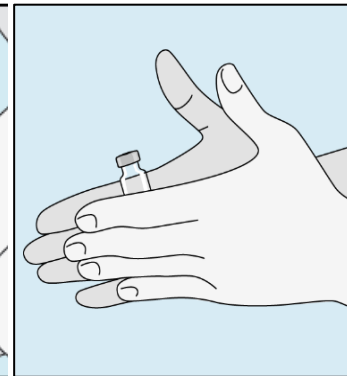
2B

Inyectar agua en el polvo

Golpee suavemente el vial de bulevirtida para que se suelte el polvo.

Introduzca la aguja con agua estéril en el vial de bulevirtida en ángulo.

Inyecte el agua estéril lentamente, para que caiga por la pared del vial en el polvo de bulevirtida.

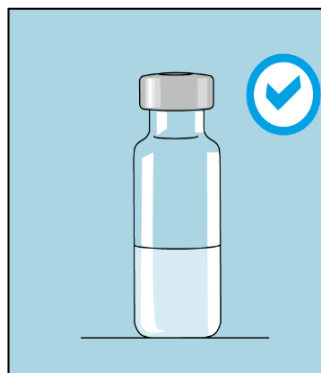


2C

Mezclar suavemente la bulevirtida

Golpee suavemente el vial de bulevirtida con la punta de los dedos 10 segundos para que el polvo empiece a disolverse. A continuación, gire suavemente el vial de bulevirtida entre las manos para que se mezcle completamente. Asegúrese de que no hay polvo de bulevirtida pegado en las paredes del vial.

¡Importante! No agite el vial de bulevirtida. Si lo agita se formará espuma y el medicamento tardará mucho más tiempo en disolverse.



2D

**Inspeccionar la
bulevirtida**

Cuando el polvo empiece a disolverse, déjelo que se disuelva completamente.

Después de darle golpecitos, podría tardar hasta 3 minutos en disolverse.

2E

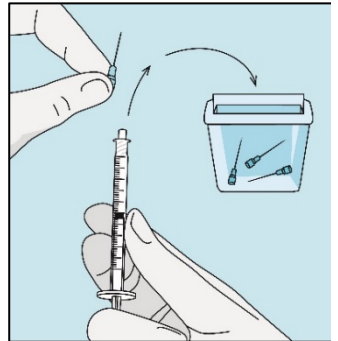
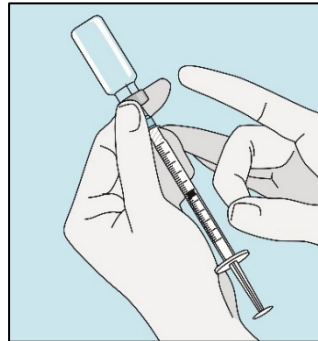
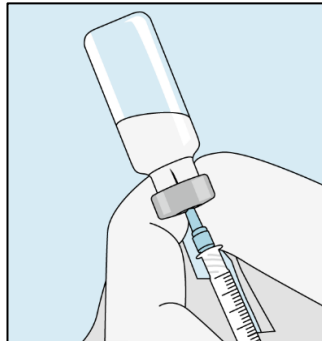
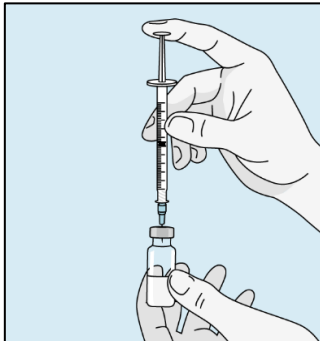
Bulevirtida lista para la inyección

Cuando esté totalmente mezclada, la solución de bulevirtida debe ser transparente. ¡Importante! La bulevirtida totalmente disuelta debe ser transparente y sin espuma.

Si la solución de bulevirtida tiene espuma o es amarillenta, déjela que disuelva más tiempo.

Si ve burbujas, golpee suavemente el vial hasta su desaparición.

Si observa partículas en la solución de bulevirtida una vez disuelta (por completo), no utilice ese vial. Consulte al médico o farmacéutico que se lo haya suministrado.



3A

**Insertar la aguja en
vial**

Coja la jeringuilla.
Introduzca la aguja en el vial de bulevirtida líquida.

3B

**Extraer la
bulevirtida**

Invertir suavemente el vial. Asegúrese de que la punta de la aguja esté siempre por debajo de la superficie de la solución de bulevirtida para que no entren burbujas de aire en la jeringuilla. Tire lentamente del émbolo para introducir 1,0 cc/ml de bulevirtida.

3C

**Terminar la
preparación**

Golpee o sacuda suavemente la jeringuilla y empuje/tire del émbolo para eliminar aire y burbujas. Para asegurarse de terminar con 1,0 cc/ml de bulevirtida en la jeringuilla, puede que tenga que tirar del émbolo hasta pasada la marca de 1,0 cc/ml.

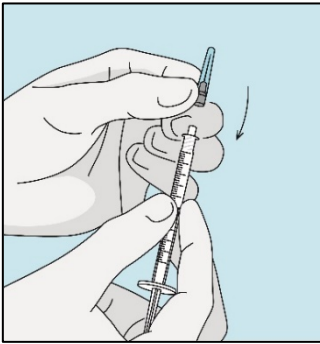
Retire cuidadosamente la aguja y la jeringuilla del vial.

3D

**Cambiar y desechar
la aguja**

Retire la aguja más larga de la jeringuilla y deséchela correctamente para que nadie pueda herirse.

¡Importante! No vuelva a colocar el capuchón de plástico en la aguja.



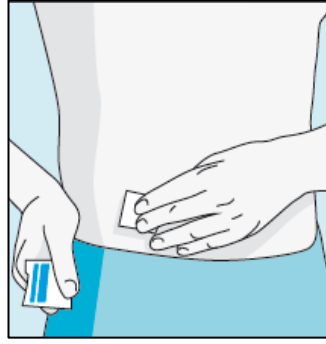
3E

Insertar la aguja para la inyección

Colocar la aguja más corta en la jeringuilla.

¡Importante!
Asegúrese de que la aguja tapada está bien ajustada, presionándola ligeramente mientras la gira en el sentido de las agujas del reloj.

Retire el capuchón de plástico.



3F

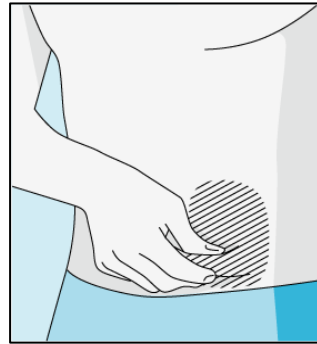
Elegir el lugar de inyección

Escoja un lugar diferente del que utilizó para su última inyección. Limpie el lugar de inyección con un algodón nuevo empapado en alcohol. Empiece en el centro, aplique presión y limpie con un movimiento circular hacia afuera.

¡Importante! Deje secar la zona al aire.

Prepare el vial de bulevirtida. Limpie de nuevo la parte superior del vial de bulevirtida con un algodón nuevo empapado en alcohol.

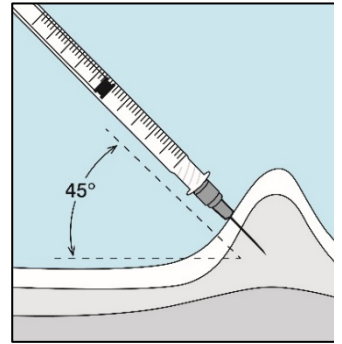
Deje que se seque al aire.



3G

Preparar el lugar de inyección

Coja un pellizco de la piel alrededor del lugar de inyección.



3H

Inyectar la bulevirtida

Perfore la piel con un ángulo de 45 grados. Se debe introducir la mayor parte de la aguja.

Empuje lentamente el émbolo todo su recorrido para inyectar la bulevirtida.

Retire la aguja de la piel.

Retire la aguja de la jeringuilla y deseche ambas adecuadamente para que nadie pueda herirse(ver 3D).

Anexo IV

Conclusiones sobre la concesión de la autorización de comercialización condicionada presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **La autorización de comercialización condicionada**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicionada tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.