

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

HEPCLUDEX 2 mg, poudre pour solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 2 mg de bulévirtide sous forme de bulévirtide acétate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution injectable.

La poudre est de couleur blanche à blanc cassé.

Après reconstitution, le pH de la solution est de 9,0 environ et son osmolalité est de 300 mOsm/kg environ.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Hepcludex est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans le traitement de patients présentant une infection par VHD.

#### Posologie

Le bulévirtide doit être administré à la dose de 2 mg une fois par jour (toutes les 24 h  $\pm$  4 h) par injection sous-cutanée, en monothérapie ou en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique pour le traitement d'une infection sous-jacente par le VHB.

Pour la co-administration avec des analogues nucléosidiques/nucléotidiques pour le traitement d'une infection par le VHB, reportez-vous à la rubrique 4.4.

#### *Durée d'utilisation*

La durée optimale du traitement n'est pas connue. Tant que le traitement est associé à un bénéfice clinique, il doit être poursuivi.

L'interruption du traitement devrait être envisagée en cas de séroconversion HBsAg prolongée (6 mois) ou en cas de perte de réponse virologique et biochimique.

#### *Doses oubliées*

Si une injection a été omise et que moins de 4 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue, l'injection doit être réalisée au plus vite. L'heure de l'injection suivante ne sera pas calculée à partir de l'heure de l'injection «de

secours», mais conformément au calendrier d'injection établi précédemment. Il convient donc de revenir au schéma habituel d'administration, à l'heure fixée le lendemain.

Si une injection a été omise et que plus de 4 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue, ne pas administrer la dose omise.

L'injection suivante aura lieu selon le calendrier habituel (injection de la dose prescrite sans la doubler), à l'heure fixée le lendemain.

Si l'injection a été réalisée par erreur plus de 4 heures après l'heure programmée, l'administration suivante doit avoir lieu selon la manière habituelle (c'est-à-dire conformément au calendrier initial).

### Populations spécifiques

#### *Personnes âgées*

Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de > 65 ans.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude n'a été conduite avec le bulévirtide chez les patients présentant une insuffisance rénale.

La fonction rénale doit être attentivement surveillée. Une élévation des sels biliaries peut se produire sous traitement. Compte tenu de l'excrétion rénale des sels biliaries, l'élévation des sels biliaries peut être plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh-Turcotte). La sécurité et l'efficacité du bulévirtide chez les patients ayant une cirrhose décompensée n'ont pas été établies (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du bulévirtide chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Pour usage par voie sous-cutanée uniquement. Le bulévirtide peut par exemple être injecté dans la partie supérieure de la cuisse ou au niveau de l'abdomen.

Une formation appropriée doit être délivrée au patient qui s'administre lui-même le produit afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection.

Le patient doit suivre scrupuleusement les «Consignes d'utilisation» fournies dans l'emballage.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Génotype du VHD et du VHB

Le VHD de génotype 1 était prédominant dans la population incluse dans les essais cliniques. On ne sait pas si le génotype du VHD ou du VHB influe sur l'efficacité clinique du bulévirtide.

## Maladie hépatique décompensée

La pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du bulévirtide chez les patients ayant une cirrhose décompensée n'ont pas été établies. L'utilisation chez les patients atteints de maladie hépatique décompensée n'est pas recommandée.

## Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

L'infection sous-jacente par le VHB doit être simultanément prise en charge, conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur. Seuls des patients présentant des signes d'hépatite active malgré un traitement par analogues nucléosidiques/nucléotidiques ont été inclus dans l'étude clinique MYR202; le bulévirtide a été coadministré avec du ténofovir disoproxil fumarate dans cette étude. Une surveillance attentive des taux d'ADN du VHB est recommandée.

## Exacerbations de l'hépatite après arrêt du traitement

L'arrêt du traitement par bulévirtide peut conduire à une réactivation de l'infection par le VHD et le VHB et à une exacerbation de l'hépatite. En cas d'arrêt du traitement, une surveillance attentive de la fonction hépatique, notamment des taux de transaminases, et de la charge virale VHB et VHD sont nécessaires.

## Élévation des sels biliaires

Une élévation asymptomatique et dose-dépendante des sels biliaires sériques a été très souvent observée avec le bulévirtide. Cette élévation est réversible à l'arrêt du traitement. Elle peut être attendue chez la majorité des patients, compte tenu du mécanisme d'action du bulévirtide qui, en inactivant le récepteur NTCP (polypeptide co-transporteur de taurocholate de sodium), bloque le transport des acides biliaires du sang portal vers les hépatocytes. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'élévation des sels biliaires peut être plus prononcée.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'impact à long terme (> 48 semaines) de ces élévations des sels biliaires induites par le bulévirtide (voir rubrique 4.8).

## **Réactions au site d'administration**

Le bulévirtide est prévu pour une administration par injection sous-cutanée, ce qui est associé à un risque de réactions au site d'injection, telles qu'un gonflement, une rougeur, une irritation, des démangeaisons, une infection, un hématome et des douleurs locales. Ces réactions locales sont davantage susceptibles de se produire si l'injection est accidentellement faite au mauvais endroit ou si la solution parvient accidentellement dans les tissus mous.

## Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le virus de l'hépatite C:

Aucune donnée n'est disponible chez les patients coinfectés par les virus VIH ou VHC.

## Excipients:

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

*In vitro*, il a été montré que certains médicaments peuvent inhiber le polypeptide co-transporteur de taurocholate de sodium (NTCP) ciblé par le bulévirtide. L'administration concomitante de ces médicaments (par ex., sulfasalazine, irbésartan, ézétimibe, ritonavir et ciclosporine A) n'est pas recommandée.

Par mesure de précaution, une surveillance clinique étroite est recommandée lors de l'administration concomitante de bulévirtide avec des substrats du NTCP (par ex., estrone-3-sulfate, fluvastatine, atorvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine et hormones thyroïdiennes). L'administration concomitante de ces substrats avec le bulévirtide doit être évitée dans la mesure du possible.

*In vitro*, une inhibition des transporteurs OATP1B1/3 par le bulévirtide a été observée, mais uniquement à une concentration  $\geq 0,5 \mu\text{M}$ , atteinte *in vivo* seulement après l'administration de fortes doses de bulévirtide (10 mg par voie sous-cutanée). La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Par mesure de précaution, une surveillance clinique étroite est recommandée lors de l'administration concomitante de bulévirtide avec des substrats de l'OATP1B1/3 (par ex., atorvastatine, bosentan, docétaxel, fexofénadine, glécaprévir, glyburide [glibenclamide], grazoprévir, natéglinide, paclitaxel, paritaprévir, pitavastatine, pravastatine, répaglinide, rosuvastatine, siméprévir, simvastatine, olméstartan, telmisartan, valsartan, voxilaprévir). L'administration concomitante de ces substrats avec le bulévirtide doit être évitée dans la mesure du possible.

Dans une étude clinique chez des sujets sains, l'administration concomitante de ténofovir et de bulévirtide n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du ténofovir.

Aucune inhibition des CYP par le bulévirtide n'a été observée *in vitro* à des concentrations cliniquement significatives. Toutefois, dans une étude clinique, une augmentation d'environ 40 % de la moyenne géométrique des valeurs de l'ASC<sub>2-4h</sub> partielle du midazolam (substrat du CYP3A4) a été observée lors de la co-administration avec le bulévirtide à dose élevée (10 mg) associé au ténofovir (245 mg), tandis qu'aucun effet significatif sur l'ASC<sub>2-4h</sub> du midazolam n'a été observé avec le ténofovir seul. Par mesure de précaution, une surveillance clinique étroite est recommandée en cas d'administration concomitante d'un substrat sensible du CYP3A4 à index thérapeutique étroit (par ex., ciclosporine, carbamazépine, simvastatine, sirolimus et tacrolimus).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du bulévirtide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter le traitement par bulévirtide pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

##### Allaitement

On ignore si le bulévirtide est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, la décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par bulévirtide, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du bulévirtide sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet du bulévirtide sur l'accouplement ni sur la fertilité des mâles et des femelles.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le médicament a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'informer les patients que des vertiges ont été signalés sous traitement par bulévirtide (voir rubrique 4.8).

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une élévation asymptomatique des sels biliaires, dose-dépendante et réversible (après l'arrêt du traitement), et des réactions au site d'injection (fréquentes) (voir rubrique 4.4).

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté a été une exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du bulévirtide, possiblement en lien avec le rebond virologique après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables fréquents et très fréquents sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Classe de système d'organes Med DRA	Effets indésirables	
	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Éosinophilie Leucopénie Lymphopénie Neutropénie Réticulopénie Thrombopénie
Affections du système nerveux		Étourdissements Maux de tête Somnolence
Affections cardiaques		Tachycardie
Affections gastro-intestinales		Distension abdominale Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème Hyperhidrose Prurit Éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Symptômes grippaux Érythème au site d'injection Hématome au site d'injection Prurit au site d'injection Dermatite au site d'injection Réaction locale
Investigations	Augmentation des sels biliaires totaux	Augmentation des ALAT Augmentation de l'amylase Augmentation des ASAT Augmentation de la bilirubinémie Augmentation de la créatininémie Augmentation du taux de GGT Diminution du taux d'hémoglobine Augmentation de l'INR Augmentation de la lipase Réduction du taux de neutrophiles

## Description de certains effets indésirables:

### Augmentation des ALAT

La majorité des élévations de taux d'ALAT ont été déclarées après l'arrêt du traitement et peuvent être liées à une exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement antiviral.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'y a pas de données concernant le surdosage en bulévirtide chez l'humain. En cas de surdosage, les signes de toxicité doivent être surveillés et il convient si nécessaire d'administrer les traitements de soutien habituels.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: antiviraux à usage systémique, autres antiviraux. Code ATC: J05AX28

#### Mécanisme d'action

Le bulévirtide bloque l'entrée du VHB et du VHD dans les hépatocytes en se liant et en inactivant le récepteur NTCP, un transporteur hépatique de sels biliaries qui sert de récepteur d'entrée essentiel au VHB et au VHD.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité cliniques du bulévirtide ont été évaluées dans deux études de phase II. Des patients présentant une infection chronique par le VHD et une hépatite active ont été inclus. La population des deux études était principalement caucasienne, avec prédominance du génotype 1 du VHD.

#### *Étude MYR 202*

Une étude clinique de phase II, multicentrique, randomisée et en ouvert a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de trois doses de bulévirtide (2 mg/jour, 5 mg/jour et 10 mg/jour) pendant 24 semaines chez des patients atteints d'hépatite D chronique avec cirrhose hépatique ou étant en échec d'un traitement antérieur par interféron alpha ou pour lesquels ce traitement était contre-indiqué (notamment en cas d'antécédents d'intolérance à l'interféron). Les participants à l'étude ont reçu des injections sous-cutanées de bulévirtide à raison de 2 mg/jour, 5 mg/jour et 10 mg/jour en plus du ténofovir (en comprimés), ou du ténofovir seul pendant 24 semaines. La moitié des participants à l'étude (50 %) présentaient une cirrhose hépatique à l'inclusion. Les participants étaient atteints de maladie hépatique compensée. La moyenne d'âge était de 40,2 (9,5) ans, avec 66,9 % d'hommes, 85,6 % de caucasiens, 13,6 % d'asiatiques et 0,8 % de noirs. Les patients présentaient une hépatite active, avec des niveaux moyens d'ALAT de 115 (79,5) U/l. Les patients présentant une infection par le VIH ou une infection active par le VHC ont été exclus. Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les bras de traitement. Le critère d'évaluation principal de l'étude était soit un ARN du VHD indétectable, soit une diminution  $\geq 2 \log_{10}$  entre l'inclusion et la semaine 24.

Le tableau ci-dessous résume les résultats d'efficacité dans la population mITT à la semaine 24:

Réponse en termes d'ARN du VHD	Bras A: (n = 28) bulévirtide 2mg + TDF	Bras B: (n = 32) bulévirtide 5mg + TDF	Bras C: (n = 30) bulévirtide 10mg + TDF	Bras D: (n = 28) TDF
Patients présentant un ARN du VHD indétectable ou une diminution $\geq 2 \log_{10}$ entre l'inclusion et la semaine 24	53,6%*	50,0%*	76,7%*	3,6%
Patients présentant un ARN du VHD indétectable ou une diminution $\geq 2 \log_{10}$ et un taux normal d'ALAT à la semaine 24	21,4%*	28,1%*	36,7%*	0,0%
Patients présentant une normalisation du taux d'ALAT	42,9%*	50,0%*	40,0%*	7,1%

\*valeur de  $p \leq 0,05$  TDF = ténofovir disoproxil fumarate

Des taux d'ALAT  $\leq 31$  U/l pour les femmes et de  $\leq 41$  U/l pour les hommes étaient considérés comme normaux

Dans cette étude, 25 patients ont développé des anticorps anti-médicament (AAM). Aucun effet de ces AAM sur la pharmacocinétique ou sur l'efficacité du bulévirtide n'a été observé.

#### *Étude MYR 203*

Dans l'étude 203, 15 patients au total ont été traités par bulévirtide à raison de 2 mg par jour pendant 48 semaines. Les profils d'efficacité et de sécurité de ce groupe limité de patients n'ont pas été significativement différents de ceux des patients traités pendant 24 semaines. Deux patients ont développé un échappement virologique, possiblement lié à une non-observance au traitement.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le bulévirtide dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'infection chronique par l'hépatite D (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.



## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du bulévirtide ont été caractérisées après administration intraveineuse et sous-cutanée. L'exposition au bulévirtide a augmenté de façon non proportionnelle, tandis que la clairance et le volume de distribution ont diminué avec l'augmentation des doses.

### Distribution

Le volume de distribution estimé est inférieur au volume hydrique total de l'organisme. *In vitro*, la fixation protéique dans le plasma est élevée, avec > 99 % du bulévirtide qui se lie aux protéines plasmatiques.

### Biotransformation

Aucune étude de biotransformation n'a été réalisée avec le bulévirtide. Le bulévirtide est un peptide linéaire constitué d'acides aminés L; il devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés individuels. Aucun métabolite actif n'est attendu.

D'après les résultats des études d'interaction *in vitro*, le bulévirtide n'a pas inhibé les CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4.

Aucune induction *in vitro* des CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 par le bulévirtide n'a été observée.

D'après les études *in vitro*, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec les transporteurs d'efflux les plus courants (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 et MATE2K) et les transporteurs d'absorption (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 et OCT2). Une interaction spécifique a été observée pour les polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3, avec des valeurs de  $CI_{50}$  respectivement de 0,5 et 8,7  $\mu$ M.

### Élimination

Chez les volontaires sains, aucune excrétion de bulévirtide dans les urines n'a été détectée. On suppose que l'élimination s'opère principalement par liaison à la cible (NTCP). Après administration multiple, la distribution et l'élimination se sont toutes deux révélées inférieures aux valeurs estimées après la première dose. Pour la dose de 2 mg, les taux d'accumulation avaient à peu près doublé tant pour la  $C_{max}$  que pour l'ASC. L'équilibre est supposé atteint dans les premières semaines d'administration. Après avoir atteint des concentrations maximales, les taux plasmatiques ont diminué avec un  $t_{1/2}$  de 4-7 heures.

### Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été conduite avec le bulévirtide chez les patients présentant une insuffisance rénale.

### Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite avec le bulévirtide chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

### Patients âgés

Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans.

### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de moins de 18 ans.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de génotoxicité et de carcinogénicité n'a été menée, compte tenu de la nature et du mécanisme d'action du produit.

Une étude de développement pré- et post-natal (*pre- and post-natal development study*, PPND) a été réalisée chez le rat et n'a montré aucune toxicité liée au bulévirtide.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Carbonate de sodium anhydre

Bicarbonate de sodium

Mannitol

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

1 an.

Avant reconstitution, le produit peut être conservé au réfrigérateur (2 à 8 °C) pendant une durée maximale de trois mois.

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 2 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C). D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au congélateur (-20 °C). Conserver les flacons dans leur emballage extérieur afin de les protéger de la lumière. Conserver au réfrigérateur pendant trois mois maximum (2-8 °C; voir rubrique 6.3) et ne pas congeler à nouveau.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre incolore, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'une capsule flip-off (en aluminium avec un disque en plastique).

Boîte de 30 flacons.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Chaque flacon est destiné à un usage unique. L'excès inutilisé de produit doit être correctement éliminé. Il convient de fournir au patient de l'eau pour les injections, des seringues, des pointes d'aiguille et des lingettes alcoolisées.



## Consignes d'utilisation

Sortir le flacon de bulévirtide du réfrigérateur peu de temps avant l'injection et retirer la capsule flip-off bleue. Ouvrir une seringue à usage unique, fixer la pointe de l'aiguille (25 mm, 25 G) et prélever 1 ml d'eau pour préparation injectable dans la seringue. Introduire l'aiguille de la seringue contenant l'eau pour l'injection dans le flacon de bulévirtide à travers le bouchon en caoutchouc. Injecter l'eau de la seringue dans le flacon de bulévirtide. Agiter soigneusement le flacon jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Le contenu du flacon de bulévirtide doit être intégralement prélevé dans la même seringue, dotée d'une pointe d'aiguille de 25 mm, 25 G.

Détacher la pointe de l'aiguille. Une pointe d'aiguille spéciale (13 mm, 26 ou 27 G) doit être fixée sur la seringue. Éliminer toutes les bulles d'air restantes de la seringue avant l'injection. Administrer ensuite le contenu de la seringue par injection sous-cutanée.

## Élimination du médicament et des composants auxiliaires

Tous les composants usagés/déchets doivent être manipulés conformément à la réglementation en vigueur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Myr GmbH  
Hessenring 89  
61348 Bad Homburg/Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1446/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> et sur le site internet de MYR GmbH (<http://myr-pharma.com/>).

## ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

## A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Lyocontract GmbH  
Pulverwiese 1  
38871 Ilsenburg  
Allemagne

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### • Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

### • Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

## E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14 bis du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Recueil des données de participation au registre MYR-HDV	-
MYR 204 - Une étude clinique de phase IIb, multicentrique, randomisée et en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du bulévirtide en association avec l'interféron pégylé alfa-2a chez des patients atteints d'hépatite D chronique	28 février 2023

<b>Description</b>	<b>Date</b>
MYR 301 - Une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée et en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du bulévirtide chez des patients atteints d'hépatite D chronique	28 février 2025

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

HEPCLUDEX 2 mg, poudre pour solution pour injection  
bulévirtide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 2 mg de bulévirtide (sous forme d'acétate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, mannitol, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
30 flacons à usage unique

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Administration sous-cutanée après reconstitution.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au congélateur. Conserver les flacons dans leur emballage extérieur afin de les protéger de la lumière. Conserver au réfrigérateur pendant trois mois maximum et ne pas congeler à nouveau.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1446/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

HEPCLUDEX

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

HEPCLUDEX 2 mg, poudre pour solution injectable  
bulévirtide  
Administration sous-cutanée après reconstitution.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2 mg

**6. AUTRE**

Conserver au réfrigérateur pendant trois mois maximum

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

### Hepcludex 2 mg, poudre pour solution injectable bulévirtide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Hepcludex et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hepcludex
3. Comment prendre Hepcludex
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Hepcludex
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Guide d'injection étape par étape

#### 1. Qu'est-ce que Hepcludex et dans quels cas est-il utilisé

##### Qu'est-ce que Hepcludex?

Hepcludex contient une substance active appelée bulévirtide, qui est un médicament antiviral.

##### Dans quels cas Hepcludex est-il utilisé?

Hepcludex est utilisé dans le traitement de l'infection longue (chronique) par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les adultes atteints de maladie hépatique compensée (lorsque le foie fonctionne encore assez bien). L'infection par le virus de l'hépatite delta entraîne une inflammation du foie.

##### Comment Hepcludex agit-il?

Le VHD se sert d'une protéine particulière située dans les cellules du foie pour pénétrer dans ces cellules. Le bulévirtide, qui est la substance active de ce médicament, bloque la protéine et empêche ainsi le VHD d'entrer dans les cellules du foie. Il limite ainsi la propagation du VHD dans le foie et réduit l'inflammation.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hepcludex

##### Ne prenez jamais Hepcludex:

- si vous êtes allergique au bulévirtide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas d'incertitude, parlez-en avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### Avertissements et précautions

N'interrompez pas votre traitement par Hepcludex, sauf si votre médecin vous recommande de le faire. L'arrêt du traitement peut entraîner la réactivation du virus et l'aggravation de votre maladie.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Hepcludex:

- si votre foie ne fonctionne pas assez bien: l'efficacité d'Hepcludex n'a pas été clairement établie dans ces circonstances; si votre foie fonctionne mal, il n'est pas recommandé de prendre Hepcludex;
- si vous avez eu une maladie rénale ou si vos résultats d'analyses ont montré que vous avez des problèmes de rein. Votre médecin pourra demander la réalisation d'analyses de sang avant et pendant le traitement pour vérifier l'état de votre fonction rénale;
- si vous avez une infection par le VIH ou l'hépatite C: l'efficacité d'Hepcludex n'a pas été clairement établie dans ces circonstances; votre médecin pourra demander la réalisation d'analyses de sang pour vérifier votre statut vis-à-vis du VIH ou de l'hépatite C;
- si vous présentez des réactions telles qu'un gonflement, une rougeur, une irritation, un hématome, des démangeaisons, une infection ou une douleur au site d'injection: ce médicament est administré par injection sous la peau;
- si votre taux d'acides biliaires dans le sang augmente. Hepcludex entraîne une augmentation des acides biliaires dans le sang: l'effet à long terme d'une telle augmentation n'est pas connu.

### **Enfants et adolescents**

Ne pas administrer Hepcludex aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Hepcludex**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent accroître les effets indésirables d'Hepcludex et ne doivent pas être pris en même temps. C'est pourquoi vous devez informer votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants:

- ciclosporine, un médicament supprimeur du système immunitaire;
- ézétimibe, utilisé pour traiter l'excès de cholestérol dans le sang;
- irbésartan, utilisé pour traiter l'hypertension et les maladies cardio-vasculaires;
- ritonavir, utilisé pour traiter les infections par le VIH;
- sulfasalazine, utilisée pour traiter l'arthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

Certains médicaments peuvent accroître ou diminuer les effets d'Hepcludex s'ils sont pris en même temps. Dans certains cas, il peut être nécessaire de vous soumettre à certains examens, ou il se peut que votre médecin ajuste la dose ou surveille régulièrement votre état de santé:

- traitements contre le cancer (par ex., dasatinib, docétaxel, ibrutinib, paclitaxel);
- antihistaminiques utilisés en cas d'allergies (par ex., ébastine, fexofénadine);
- médicaments qui ciblent le système immunitaire (par ex., évérolimus, sirolimus, tacrolimus);
- médicaments pour le traitement de l'hépatite C et du VIH (par ex., darunavir, glécaprevir, grazoprevir, indinavir, maraviroc, paritaprevir, saquinavir, simépriver, tipranavir, voxilaprevir);
- médicaments contre le diabète (par ex., glibenclamide, natéglinide, répaglinide);
- médicaments contre les dysfonctions érectiles (par ex., avanafil, sildénafil, vardénafil);
- médicaments pour le traitement de l'hypertension et des maladies cardio-vasculaires (par ex., olmésartan, telmisartan, valsartan);
- statines, médicaments utilisés pour traiter l'excès de cholestérol dans le sang (par ex., atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine);
- hormones thyroïdiennes utilisées dans le traitement des problèmes de thyroïde;
- alfentanil, un médicament opioïde utilisé pour traiter les douleurs sévères;
- bosentan, utilisé pour l'hypertension artérielle pulmonaire;
- buspirone, un anxiolytique;
- budésonide, utilisé contre l'asthme et la bronchopneumopathie obstructive chronique;
- conivaptan et tolvaptan, utilisés pour traiter l'hyponatrémie (faible taux de sodium);

- darifénacine, utilisée pour traiter l'incontinence urinaire;
- dronédarone, médicament pour le cœur utilisé en cas d'arythmie cardiaque;
- élétriptan, utilisé pour les migraines;
- éplérénone, utilisé pour l'hypertension;
- estrone-3-sulfate, un médicament hormonal pour la ménopause;
- félodipine et nisoldipine (médicaments pour le cœur);
- lomitapide, utilisé pour traiter l'excès de cholestérol dans le sang;
- lurasidone et quétiapine, médicaments antipsychotiques pour les troubles psychiatriques;
- midazolam et triazolam, médicaments pour traiter l'insomnie (impossibilité de dormir) et pour l'anesthésie (afin d'éviter la douleur pendant une intervention chirurgicale);
- naloxéfol, utilisé pour traiter la dépendance aux opioïdes contre les douleurs sévères;
- ticagrélor, un anticoagulant qui empêche les caillots de sang.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser ce médicament, sauf si votre médecin vous l'a spécifiquement prescrit.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous ne devez pas prendre ce médicament sans utiliser de méthode de contraception efficace.

Parlez avec votre médecin avant de décider si vous devez allaiter en prenant Hepcludex.

On ne sait pas si Hepcludex passe dans le lait maternel. Par conséquent, la décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'arrêter Hepcludex.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les vertiges et la fatigue sont des effets secondaires qui peuvent affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous avez le moindre doute, consultez votre médecin.

### **Teneur en sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

## **3. Comment prendre Hepcludex**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

### **Dose**

La dose recommandée est de 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée (juste sous la peau). Votre médecin vous indiquera la durée pendant laquelle vous devez prendre le médicament.

Votre médecin et votre infirmier/ère vous montreront comment préparer et injecter Hepcludex. Cette notice contient un guide d'injection pour vous guider à travers toutes les étapes de l'administration (voir rubrique 7).

### **Si vous avez pris plus d'Hepcludex que vous n'auriez dû**

La dose habituelle est de 2 mg (1 flacon) par jour. Si vous pensez en avoir pris plus que vous ne devriez, contactez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Hepcludex**

Si moins de 4 heures se sont écoulées depuis votre dose oubliée d'Hepcludex, prenez la dose manquante dès que possible et prenez votre dose suivante à l'heure habituelle.



Si plus de 4 heures se sont écoulées depuis votre dose oubliée d’Hepcludex, **ne prenez pas** la dose manquante. Prenez la dose suivante le lendemain, à l’heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prévenez votre médecin si vous avez manqué une dose d’Hepcludex.

#### **N’arrêtez pas de prendre Hepcludex sans consulter votre médecin**

Si vous ne voulez plus prendre Hepcludex, parlez-en à votre médecin avant d’arrêter le traitement. L’arrêt du traitement peut entraîner la réactivation du virus et l’aggravation de votre maladie. Prévenez immédiatement votre médecin de tout changement dans vos symptômes après l’arrêt du traitement.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation d’Hepcludex, demandez plus d’informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si un effet indésirable survient, ou si vous ressentez un quelconque effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

L’effet indésirable suivant est **très fréquent** (peut affecter plus d’1 personne sur 10):

- augmentation du taux d’acides biliaires dans le sang.

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (peuvent affecter jusqu’à 1 personne sur 10):

- maux de tête
- vertiges
- nausées
- fatigue
- somnolence
- fréquence cardiaque plus rapide que la normale (tachycardie)
- symptômes grippaux
- abdomen (ventre) gonflé
- démangeaisons
- douleurs articulaires
- spasmes musculaires
- réactions au site d’injection, telles qu’un gonflement, une rougeur, une irritation, un hématome, des démangeaisons, une infection ou une douleur
- sudation excessive ou incontrôlée
- sang dans les urines
- rougeur de la peau
- éruption cutanée.

*Les analyses de sang peuvent aussi révéler:*

- une augmentation du taux d’enzymes hépatiques et de bilirubine dans le sang. Cette augmentation est habituelle pour la plupart des maladies qui endommagent le foie;
- une diminution du nombre de globules rouges (anémie);
- une diminution du nombre de globules rouges immatures (réticulocytes);
- une diminution du nombre de globules blancs (éosinophiles, lymphocytes, neutrophiles) ou de plaquettes (thrombocytes) dans le sang;
- une diminution du taux d’hémoglobine dans le sang;
- une augmentation du taux d’amylase et de lipase dans le sang (signes possibles de lésions pancréatiques);
- une augmentation de l’INR (*International Normalised Ratio*) pour la coagulation sanguine (ce qui

- accroît le risque de saignements et d'ecchymoses);
- une augmentation du taux de créatinine dans le sang (signe de lésions rénales).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Hepcludex**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur (-20 °C). Conserver les flacons dans leur emballage extérieur afin de les protéger de la lumière. Conserver au réfrigérateur pendant trois mois maximum (2-8 °C) et ne pas congeler à nouveau.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Toutefois, si cela est impossible, elle peut être conservée pendant 2 heures maximum à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne jetez aucun médicament ou aiguille usagée au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus et les aiguilles usagées.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Hepcludex**

La substance active est le bulévirtide 2 mg. Chaque flacon contient 2 mg de bulévirtide sous forme de bulévirtide acétate.

Autres ingrédients: carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, mannitol, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

### **Comment se présente Hepcludex et contenu de l'emballage extérieur**

Le bulévirtide est une poudre pour solution injectable, de couleur blanche à blanc cassé. Chaque emballage contient 30 doses uniques.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

MYR GmbH  
Hessenring 89  
61348 Bad Homburg  
Allemagne

### **Fabricant**

LYOCONTRACT GmbH  
Pulverwiese 1  
38871 Ilsenburg  
Allemagne

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.**

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

**<Autres sources d'informations>**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu> < et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'État Membre (lien)}>. <Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.>

<----->

<Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:>

## 7. Guide d'injection étape par étape

Avant d'utiliser Hepcludex, vous devez lire les rubriques 1 à 6 de cette notice.

Avant de commencer à utiliser Hepcludex chez vous, votre médecin et votre infirmier/ère vous montreront comment le préparer et l'injecter. Ce guide montre comment s'injecter soi-même le médicament. Si quelque chose ne vous semble pas clair, si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'aide ou d'informations complémentaires, parlez-en avec votre médecin ou votre infirmier/ère. Prenez le temps de soigneusement préparer et injecter Hepcludex.

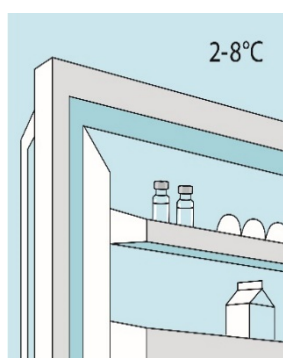
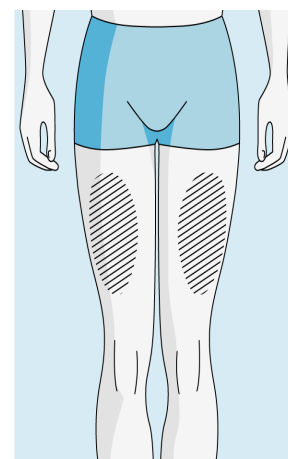
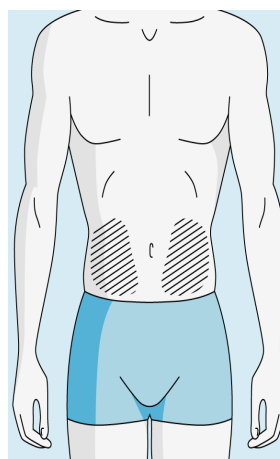
### Sites d'injection

### Abdomen

### Partie supérieure de la cuisse

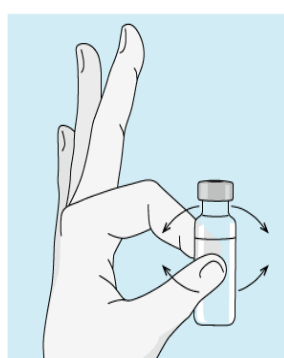
Afin de réduire les réactions locales, vous pouvez changer de site d'injection régulièrement.

N'effectuez pas l'injection de bulévirtide dans les zones suivantes: genou, aine, partie inférieure ou interne des fesses, directement au-dessus d'un vaisseau sanguin, autour du nombril, dans du tissu cicatriciel, dans un hématome, un grain de beauté, une cicatrice chirurgicale, un tatouage ou une brûlure, ou au niveau d'un site où vous présentez une réaction locale à l'injection.



**1A**  
**Conservation**

Les flacons de bulévirtide doivent être conservés au réfrigérateur (2-8 °C), dans leur emballage d'origine, afin de protéger le bulévirtide de la lumière. Les flacons peuvent être conservés pendant 3 mois maximum.



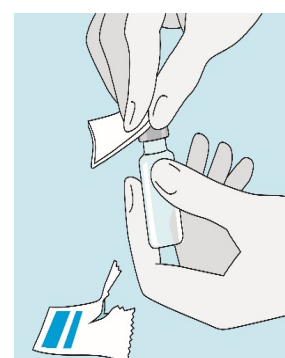
**1B**  
**Mélanger les doses**

Le bulévirtide reconstitué doit être utilisé immédiatement. Les consignes qui suivent portent sur la dissolution d'une dose unique.



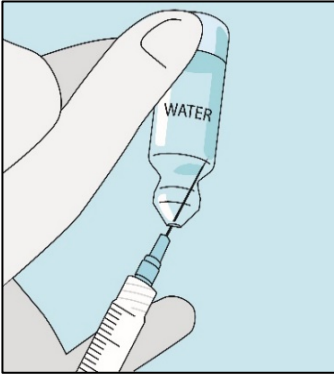
**1C**  
**Se laver les mains**

Lavez-vous bien les mains au savon et à l'eau chaude, puis séchez-les avec un linge propre. Une fois que vos mains sont propres, ne touchez plus à rien, excepté au médicament, à vos fournitures médicales et à la zone autour du site d'injection.



**1D**  
**Nettoyer le haut des flacons**

Essayez le haut du flacon avec une compresse alcoolisée neuve et laissez-le sécher à l'air libre. Si vous touchez le bouchon en caoutchouc après l'avoir nettoyé, répétez l'opération à l'aide d'une compresse alcoolisée neuve.



2A

**Prélever de l'eau stérile**

Prenez la seringue. Fixez l'aiguille la plus longue dessus.

**Important!** Assurez-vous que l'aiguille munie de son capuchon est bien fixée en appuyant légèrement dessus tout en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.

Retirez le capuchon en plastique.

Ouvrez l'eau pour injection. Insérez l'aiguille dans le flacon d'eau et retournez le flacon doucement vers le bas. Assurez-vous que le bout de l'aiguille reste sous la surface de l'eau pour éviter que des bulles d'air n'entrent dans la seringue.

Tirez doucement sur le piston, jusqu'à prélever 1,0 ml d'eau stérile dans la seringue. Retirez prudemment l'aiguille et la seringue du flacon.



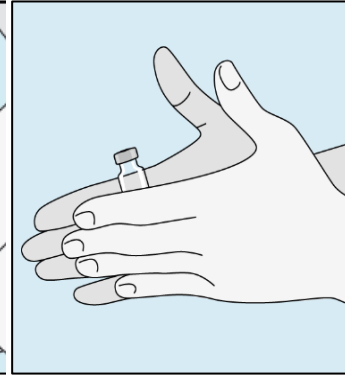
2B

**Injecter l'eau dans la poudre**

Tapotez doucement le flacon de bulévirtide pour détacher et fluidifier la poudre.

Insérez l'aiguille de la seringue contenant l'eau stérile dans le flacon de bulévirtide selon un angle.

Injectez doucement l'eau stérile, de façon à ce qu'elle s'écoule le long de la paroi du flacon pour atteindre la poudre de bulévirtide.



2C

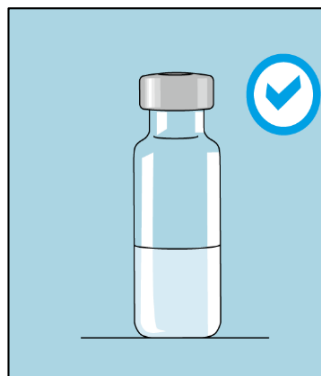
**Mélanger doucement le bulévirtide**

Tapotez doucement le flacon de bulévirtide du bout du doigt pendant 10 secondes pour que la poudre commence à se dissoudre. Roulez ensuite doucement le flacon de bulévirtide entre vos mains pour bien mélanger. Vérifiez qu'il n'y a pas de poudre de bulévirtide collée aux parois du flacon.

**Important!** N'agitez pas le flacon de bulévirtide. Si vous l'agitez, vous ferez mousser le médicament et il mettra beaucoup plus de temps pour se dissoudre.



2D



2E

## Inspecter le bulévirtide

Une fois que la poudre commence à se dissoudre, mettez-la simplement de côté jusqu'à dissolution complète.

La dissolution peut prendre jusqu'à 3 min après avoir tapoté le flacon.

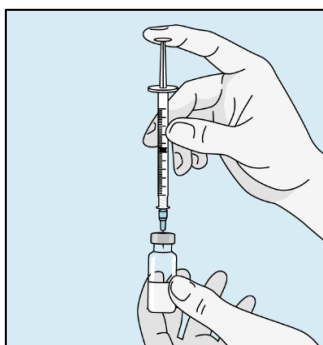
## Le bulévirtide est prêt pour l'injection

Une fois qu'elle est entièrement dissoute, la solution de bulévirtide devrait être limpide. Important! Le bulévirtide entièrement dissous doit être limpide et ne doit pas mousser.

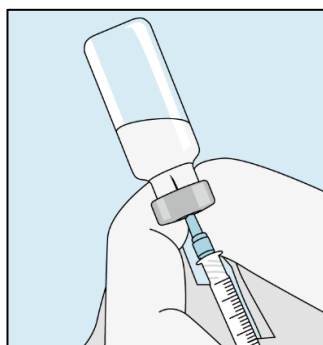
S'il y a de la mousse ou si la solution de bulévirtide semble jaunâtre, laissez-la se dissoudre pendant plus longtemps.

Si vous voyez des bulles, tapotez doucement le flacon jusqu'à ce qu'elles disparaissent.

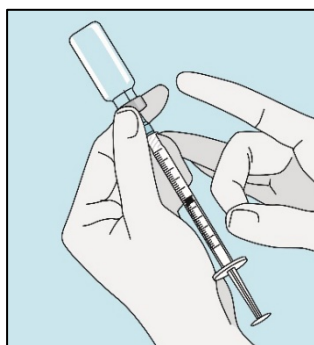
Si vous voyez des particules dans la solution de bulévirtide une fois qu'elle est (entièrement) dissoute, n'utilisez pas ce flacon. Contactez le médecin ou le pharmacien qui vous l'a délivré.



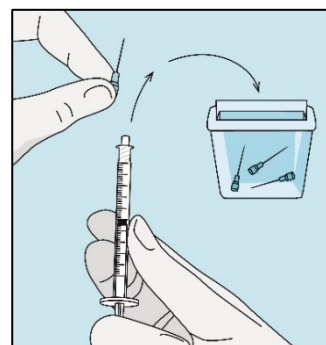
**3A**  
**Insérer l'aiguille dans le flacon**



**3B**  
**Prélever le bulévirtide**



**3C**  
**Terminer la préparation**



**3D**  
**Changer et jeter l'aiguille**

Prenez la seringue. Insérez l'aiguille dans le flacon de bulévirtide liquide.

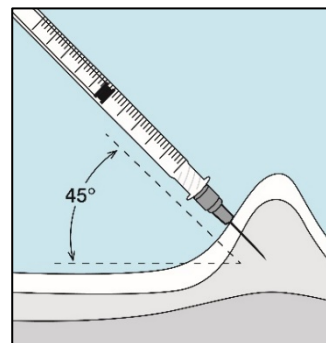
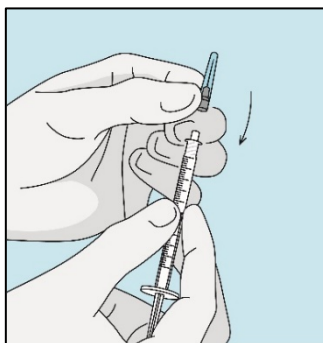
Retournez doucement le flacon vers le bas. Assurez-vous que le bout de l'aiguille reste sous la surface de la solution de bulévirtide pour éviter que des bulles d'air n'entrent dans la seringue. Tirez doucement sur le piston, jusqu'à prélever 1,0 ml de bulévirtide dans la seringue.

Tapotez doucement la seringue et poussez/tirez sur le piston pour retirer l'excès d'air et les bulles. Vous devez peut-être tirer le piston au-delà de la marque des 1 ml pour vous assurer d'avoir prélevé 1 ml de bulévirtide dans la seringue.

Retirez prudemment l'aiguille et la seringue du flacon.

Retirez l'aiguille longue de la seringue et jetez-la de façon appropriée afin que personne ne puisse se blesser avec.

**Important!** Ne remettez pas le capuchon en plastique sur l'aiguille.



3E	3F	3G	3H
Fixer l'aiguille pour l'injection	Choisir le site d'injection	Préparer le site d'injection	Injecter le bulévirtide
<p>Fixez l'aiguille la plus courte sur la seringue.</p> <p><b>Important !</b> Assurez-vous que l'aiguille munie de son capuchon est bien fixée en appuyant légèrement dessus tout en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.</p> <p>Retirez le capuchon en plastique.</p>	<p>Choisissez un site différent de celui que vous avez utilisé pour votre dernière injection. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'une compresse alcoolisée neuve. Commencez par le centre du site, en appuyant et en nettoyant par gestes concentriques, en allant vers l'extérieur.</p> <p><b>Important!</b> Laissez le site sécher à l'air libre.</p>	<p>Pincez un pli de peau autour du site d'injection et maintenez-le.</p>	<p>Piquez la peau sous un angle de 45 degrés. La majeure partie de l'aiguille doit être insérée.</p> <p>Poussez doucement le piston jusqu'au bout afin d'injecter le bulévirtide.</p> <p>Retirez l'aiguille de la peau.</p> <p>Retirez l'aiguille de la seringue. Jetez l'aiguille et la seringue de façon appropriée afin que personne ne puisse se blesser avec (voir 3D).</p>

#### **Annexe IV**

**Conclusions relatives à la délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, présentées  
par l'Agence européenne des médicaments**



## **Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:**

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.