

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 et pédiatriques âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg, 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 une fois par jour (toutes les 24 heures \pm 4 heures) 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 virus de l'hépatite B (VHB).

La posologie recommandée du bulévirtide chez les patients adultes est de 2 mg une fois par jour.

La posologie recommandée du bulévirtide chez les patients pédiatriques est fonction du poids, comme décrit dans le tableau ci-dessous.

Posologie pour les patients pédiatriques utilisant bulévirtide 2 mg poudre pour solution injectable

Poids corporel (kg)	Posologie du bulévirtide 2 mg poudre pour solution injectable reconstitué (mL)	Dose quotidienne de bulévirtide
10 kg à < 25 kg	0,5 mL	1 mg
25 kg à < 35 kg	0,75 mL	1,5 mg
35 kg et plus	1 mL	2 mg

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 AgHBs 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 « précédente », 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 dans les études cliniques. La posologie recommandée de bulévirtide pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg et présentant une maladie hépatique compensée, s'appuie sur

une modélisation et une simulation de la pharmacocinétique/pharmacodynamique de population (voir rubrique 5.2).

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, ou à l'aidant qui administre le produit, afin de minimiser le risque de réactions au site d'injection.

Le patient ou l'aidant doit suivre scrupuleusement le « Guide d'injection étape par étape » fourni 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 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 est susceptible de conduire à une réactivation des infections par le VHD et le VHB et à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite, en particulier chez les patients atteints d'une cirrhose, car ceux-ci pourraient présenter un risque accru de poussées plus sévères ou de progression vers une décompensation hépatique. En cas d'arrêt du traitement, une surveillance attentive de la fonction hépatique (reposant à la fois sur un suivi clinique et sur des analyses biologiques) doit être effectuée pendant au moins 6 mois après l'arrêt et inclure notamment l'analyse des taux de transaminases, et de la charge virale ADN VHB et ARN VHD. Dans certaines circonstances, la reprise du traitement antiviral peut être justifiée.

Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC)

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_{2-4 h} 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_{2-4 h} 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 et celui du traitement chez 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 sont une élévation des sels biliaires (très fréquente), des céphalées (très fréquentes), un prurit (très fréquent) et des réactions au site d'injection (très fréquentes).

Les élévations des sels biliaires sont habituellement asymptomatiques et réversibles avec l'arrêt du traitement.

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté est 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 suivants sont basés sur des données regroupées issues d'études cliniques chez l'adulte et de l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent	Éosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	Hypersensibilité, incluant réaction anaphylactique ^a
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Nausées
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Très fréquent	Augmentation des sels biliaires totaux
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Très fréquent	Prurit
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	
Fréquent	Arthralgie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	Réactions au site d'injection ^b
Fréquent	Fatigue
Fréquent	Syndrome grippal

a Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation

b Comprend l'érythème au site d'injection, la réaction au site d'injection, la douleur au site d'injection, l'induration au site d'injection, le gonflement au site d'injection, le rash au site d'injection, l'hématome au site d'injection, le prurit au site d'injection et la dermatite au site d'injection

Description de certains effets indésirables

Augmentation des sels biliaires totaux

Des augmentations asymptomatiques des sels biliaires, associées au mécanisme d'action du bulévirtide, ont été très fréquemment observées dans les études cliniques avec le bulévirtide ; ces augmentations se sont résolues à l'arrêt du traitement.

En raison de l'excrétion rénale des sels biliaires, l'augmentation des sels biliaires peut être plus importante chez les patients insuffisants rénaux.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'impact à long terme (> 96 semaines) de ces augmentations des sels biliaires induites par le bulévirtide.

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, un rash, une induration 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.

Éosinophilie

Des augmentations de la numération des polynucléaires éosinophiles ont été fréquemment observées chez les patients traités par bulévirtide ; il n'y a pas eu de séquelles cliniques associées, d'effets indésirables hépatiques ou d'anomalies de laboratoire significatives liées au foie.

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 biliaires 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 une étude de Phase III et deux études de Phase II. Des patients présentant une infection chronique par le VHD et une hépatite active ont été inclus. La population de ces trois études était principalement caucasienne, avec prédominance du génotype 1 du VHD.

Étude MYR301

Dans l'étude 301, 100 des 150 patients présentant une infection chronique par le VHD ont été randomisés pour recevoir un traitement immédiat par bulévirtide à raison de 2 mg une fois par jour (N = 49) ou un traitement différé pendant 48 semaines (N = 51). La randomisation était stratifiée sur la présence ou l'absence d'une cirrhose compensée.

Pour les 49 patients inclus dans le groupe traitement immédiat, l'âge moyen était de 44 ans ; 61 % étaient des hommes, 84 % étaient caucasiens et 16 % étaient asiatiques. Pour les 51 patients inclus dans le groupe traitement différé, l'âge moyen était de 41 ans ; 51 % étaient des hommes, 78 % étaient caucasiens et 22 % étaient asiatiques. L'ensemble des 100 patients présentait une infection par le VHD de génotype 1.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les groupes à traitement immédiat et différé. Parmi les patients ayant reçu 2 mg de bulévirtide à l'inclusion, l'ARN du VHD plasmatique moyen était de 5,1 log₁₀ UI/ml, le taux moyen d'ALAT était de 108 U/l, 47 % des patients avaient des antécédents de cirrhose et 53 % avaient déjà reçu de l'interféron. Au cours de l'étude (jusqu'à la semaine 48), 63 % de ces patients recevaient un traitement concomitant conformément au protocole de soin recommandé pour leur infection sous-jacente par le VHB : les traitements concomitants les plus fréquents étaient les produits contenant du ténofovir disoproxil fumarate ou du ténofovir alafénamide (49 %) et l'entécavir (14 %).

Le tableau ci-dessous présente les résultats virologiques et biochimiques pour le traitement immédiat par bulévirtide à raison de 2 mg une fois par jour et le traitement différé à la semaine 48.

	Semaine 48 ^a	
	Bulévirtide 2 mg (Traitement immédiat) (N = 49)	Traitement différé (N = 51)
ARN du VHD indétectable ^b ou diminution de l'ARN du VHD de ≥ 2 log ₁₀ UI/ml et normalisation des ALAT ^c	45 % ^d	2 %
ARN du VHD indétectable ^b ou diminution de l'ARN du VHD de ≥ 2 log ₁₀ UI/ml	71 % ^e	4 %
Normalisation des ALAT ^c	51 % ^e	12 %

a. Concernant le premier critère d'évaluation, la dernière observation reportée (LOCF) était utilisée pour les valeurs manquantes si cela était dû au COVID-19 ; dans les autres cas, les valeurs manquantes étaient considérées comme des échecs ; concernant les deuxième et troisième critères d'évaluation, les valeurs manquantes étaient considérées comme des échecs.

b. < limite inférieure de quantification LLOQ (cible non détectée)

c. Définie comme une valeur d'ALAT comprise dans la plage normale : sites russes, ≤ 31 U/l pour les femmes et ≤ 41 U/l pour les hommes ; tous les autres sites, ≤ 34 U/l pour les femmes et ≤ 49 U/l pour les hommes.

d. Valeur de $p < 0,0001$.

e. Sans contrôle de multiplicité.

Étude MYR202

Dans l'étude MYR202, 56 des 118 patients qui présentaient une infection chronique par le VHD et une répllication virale active ayant antérieurement reçu un traitement par l'interféron, qui avaient une contre-indication à l'interféron ou étaient cirrhotiques, ont été randomisés pour recevoir un traitement par bulévirtide 2 mg + TDF (N = 28) ou par TDF seul (N = 28) pendant 24 semaines. À la semaine 24, 21 % des patients inclus dans le groupe bulévirtide 2 mg + TDF avaient obtenu une réponse combinée, 54 % avaient présenté un taux d'ARN du VHD indétectable (défini comme étant < la limite de détection [LOD], la LOD étant de 14 UI/ml) ou une diminution ≥ 2 log₁₀ UI/ml, et 43 % avaient obtenu une normalisation des ALAT. À la semaine 24, aucun patient du groupe TDF n'avait obtenu une réponse combinée, 4 % présentaient un ARN du VHD indétectable ou une diminution de l'ARN du VHD de ≥ 2 log₁₀ UI/ml, et 7 % avaient obtenu une normalisation des ALAT (des taux d'ALAT ≤ 31 U/l pour les femmes et ≤ 41 U/l pour les hommes étaient définis comme normaux).

Étude MYR203

Dans l'étude MYR203, 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.

Immunogénicité

Le bulévirtide est susceptible d'induire des anticorps anti-médicaments (AAM), comme l'ont démontré les études cliniques utilisant un dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA). Dans les études MYR203 et MYR301, un total de 64 patients traités par le bulévirtide 2 mg en monothérapie pendant 48 semaines ont été éligibles à une évaluation de la prévalence des AAM ; 18 de ces patients (28,1 %) présentaient des AAM, dont 3 (4,7 %) présentaient des AAM à l'inclusion.

Il n'existe aucune donnée indiquant une altération de la pharmacocinétique, la sécurité ou l'efficacité du bulévirtide chez ces patients.

Population pédiatrique

Voir rubriques 4.2 et 5.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

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 apparente et le volume de distribution apparent 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 *in vitro* pour les polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3, avec des valeurs de CI_{50} respectivement de 0,5 et 8,7 μ 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.

Autres populations particulières

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

La pharmacocinétique du bulévirtide chez les patients pédiatriques n'a pas été évaluée dans une étude clinique. Les recommandations posologiques pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg, sont basées sur une correspondance de l'exposition, ajustant les concentrations pédiatriques du bulévirtide aux concentrations observées chez les adultes atteints d'une infection par le VHD traités par 2 mg de bulévirtide une fois par jour. Les expositions plasmatiques simulées à l'état d'équilibre d'une posologie de bulévirtide basée sur le poids (voir rubrique 4.2) administrée une fois par jour par injection sous-cutanée chez les patients pédiatriques devraient se situer dans les plages d'exposition sûres et efficaces associées à 2 mg de bulévirtide administré une fois par jour par injection sous-cutanée chez les adultes.

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

3 ans

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 réfrigérateur (2-8 °C). Conserver les flacons dans leur emballage extérieur afin de les protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle ou chlorobutyle 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 stérile pour préparations injectables, des seringues (avec les graduations nécessaires en fonction de la dose à administrer), 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 protectrice. Ouvrir une seringue à usage unique, fixer la pointe de l'aiguille et prélever 1 ml d'eau stérile pour préparation injectable dans la seringue. Introduire l'aiguille de la seringue contenant l'eau stérile pour l'injection dans le flacon de bulévirtide à travers le bouchon en caoutchouc. Injecter l'eau stérile de la seringue dans le flacon de bulévirtide. Faire osciller soigneusement le flacon jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Le volume nécessaire pour la dose à administrer du flacon de bulévirtide doit être intégralement prélevé dans la même seringue dotée de la même pointe d'aiguille (voir le tableau ci-dessous).

Volumes de dose nécessaires à prélever pour l'administration du bulévirtide

Dose de bulévirtide	Volume nécessaire de bulévirtide reconstitué à prélever
1 mg	0,5 mL
1,5 mg	0,75 mL
2 mg	1 mL

Retirer la pointe de l'aiguille de la seringue. Une pointe d'aiguille pour injection sous-cutanée 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/20/1446/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 31 juillet 2020
Date du dernier renouvellement : 17 juillet 2023

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>.

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**

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

1. Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

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

2. 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:

1. à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
2. 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.

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 injectable
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 réfrigérateur. Conserver les flacons dans leur emballage extérieur afin de les protéger de la lumière.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

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 d'utiliser Hepcludex
3. Comment utiliser 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

Si Hepcludex a été prescrit à votre enfant, veuillez noter que toutes les informations figurant dans cette notice s'adressent à votre enfant (dans ce cas, veuillez lire « votre enfant » au lieu de « vous »).

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 et les enfants âgés de 3 ans et plus pesant au moins 10 kg 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 d'utiliser Hepcludex ?

N'utilisez jamais Hepcludex :

1. 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 d'utiliser 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. Si cette situation se présente, vous devrez peut-être reprendre le traitement par Hepcludex.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Hepcludex :

1. 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 d'utiliser Hepcludex ;
2. 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 ;
3. 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 ;

Enfants et adolescents

Ne pas administrer Hepcludex aux enfants âgés de moins de 3 ans ou pesant moins de 10 kg.

Autres médicaments et Hepcludex

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

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

1. ciclosporine, un médicament supprimeur du système immunitaire ;
2. ézétimibe, utilisé pour traiter l'excès de cholestérol dans le sang ;
3. irbésartan, utilisé pour traiter l'hypertension et les maladies cardio-vasculaires ;
4. ritonavir, utilisé pour traiter les infections par le VIH ;
5. 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 utilisés 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 :

1. traitements contre le cancer (par ex., dasatinib, docétaxel, ibrutinib, paclitaxel) ;
2. antihistaminiques utilisés en cas d'allergies (par ex., ébastine, fexofénadine) ;
3. médicaments qui ciblent le système immunitaire (par ex., évérolimus, sirolimus, tacrolimus) ;
4. médicaments pour le traitement de l'hépatite C et du VIH (par ex., darunavir, glécaprevir, grazoprevir, indinavir, maraviroc, paritaprevir, saquinavir, siméprevir, tipranavir, voxilaprevir) ;
5. médicaments contre le diabète (par ex., glibenclamide, natéglinide, répaglinide) ;
6. médicaments contre les dysfonctions érectiles (par ex., avanafil, sildénafil, vardénafil) ;
7. médicaments pour le traitement de l'hypertension et des maladies cardio-vasculaires (par ex., olméésartan, telmisartan, valsartan) ;
8. statines, médicaments utilisés pour traiter l'excès de cholestérol dans le sang (par ex., atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) ;
9. hormones thyroïdiennes utilisées dans le traitement des problèmes de thyroïde ;
10. alfentanil, un médicament opioïde utilisé pour traiter les douleurs sévères ;
11. bosentan, utilisé pour l'hypertension artérielle pulmonaire ;

12. buspirone, un anxiolytique ;
13. budésonide, utilisé contre l'asthme et la bronchopneumopathie obstructive chronique ;
14. conivaptan et tolvaptan, utilisés pour traiter l'hyponatrémie (faible taux de sodium) ;
15. darifénacine, utilisée pour traiter l'incontinence urinaire ;
16. dronédarone, médicament pour le cœur utilisé en cas d'arythmie cardiaque ;
17. élétriptan, utilisé pour les migraines ;
18. éplérénone, utilisé pour l'hypertension ;
19. estrone-3-sulfate, un médicament hormonal pour la ménopause ;
20. félodipine et nisoldipine (médicaments pour le cœur) ;
21. lomitapide, utilisé pour traiter l'excès de cholestérol dans le sang ;
22. lurasidone et quétiapine, médicaments antipsychotiques pour les troubles psychiatriques ;
23. midazolam et triazolam, médicaments pour traiter l'insomnie (impossibilité de dormir) et pour l'anesthésie (afin d'éviter la douleur pendant une intervention chirurgicale) ;
24. naloxéol, utilisé pour traiter la dépendance aux opioïdes contre les douleurs sévères ;
25. 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 d'utiliser 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 utiliser ce médicament sans utiliser de méthode de contraception efficace.

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

Hepcludex contient du 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 utiliser Hepcludex

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

Dose

Hepcludex doit être administré une fois par jour, sous forme d'injection juste sous la peau (injection sous-cutanée).

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).

Dose recommandée

La dose recommandée d'Hepcludex chez l'adulte est de 2 mg une fois par jour, soit 1 mL.

La dose recommandée d'Hepcludex chez les patients âgés de 3 ans à moins de 18 ans dépend du poids, comme décrit dans le tableau ci-dessous.

Âge/poids	Dose	Quantité à injecter
Enfants âgés de 3 ans ou plus pesant 35 kg ou plus	2 mg, une fois par jour	1,0 mL
Enfants âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 25 kg mais moins de 35 kg	1,5 mg, une fois par jour	0,75 mL
Enfants âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg mais moins de 25 kg	1 mg, une fois par jour	0,5 mL

Votre médecin vous indiquera la durée pendant laquelle vous devez utiliser le médicament.

Si vous avez utilisé plus d'Hepcludex que vous n'auriez dû

Si vous pensez en avoir utilisé plus que vous ne devriez, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser 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.

Si vous arrêtez d'utiliser Hepcludex

Si vous ne voulez plus utiliser 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.

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- maux de tête
- démangeaisons
- réactions au site d'injection, telles qu'un gonflement, une rougeur, une irritation, des bleus, des démangeaisons, une éruption cutanée, un durcissement, une infection ou une douleur localisée

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

- vertiges
- nausées
- fatigue
- syndrome grippal
- douleurs articulaires

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques, incluant une réaction anaphylactique (une réaction allergique soudaine pouvant mettre la vie en danger).

Les symptômes de réaction allergique peuvent inclure :

- difficulté respiratoire ou sifflement
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioedème)
- éruption cutanée
- changement de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque.

Les symptômes d'une réaction anaphylactique sont comparables à ceux d'une réaction allergique, mais ils sont plus sévères et nécessitent des soins médicaux immédiats.

Les analyses de sang peuvent aussi révéler :

- une augmentation du taux d'acides biliaires dans le sang (très fréquente)
- une augmentation du nombre de globules blancs (éosinophiles) (fréquente).

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 réfrigérateur (2-8 °C). Conserver les flacons dans leur emballage extérieur afin de les protéger de la lumière.

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.

Important : ne réutilisez pas les flacons, les seringues, les aiguilles, ni l'eau stérile pour préparations injectables restante (le cas échéant). Hepcludex et le matériel fourni sont destinés à un usage unique. Jetez l'ensemble des composants après utilisation, y compris l'eau stérile pour préparations injectables non utilisée.

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.

Les autres composants sont : 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel : + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel : + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

Malte

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

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

7. Guide d'injection étape par étape pour les patients/aidants

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 préparer et injecter Hepcludex. 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.

Si Hepcludex a été prescrit à votre enfant, mais qu'il n'est pas en mesure de se l'administrer lui-même, veuillez noter que toutes les informations figurant dans ce guide d'injection étape par étape pour l'administration d'Hepcludex s'adressent à vous, en tant qu'aidant de l'enfant.

Les enfants ou adolescents ne doivent se l'injecter eux-mêmes qu'après avoir reçu une formation d'un professionnel de santé et sous la supervision d'un aidant adulte.

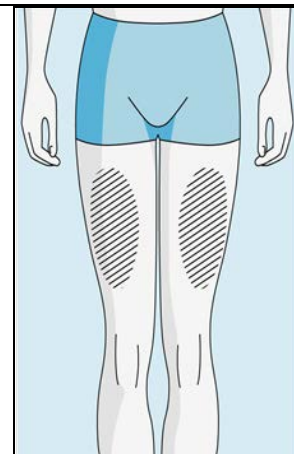
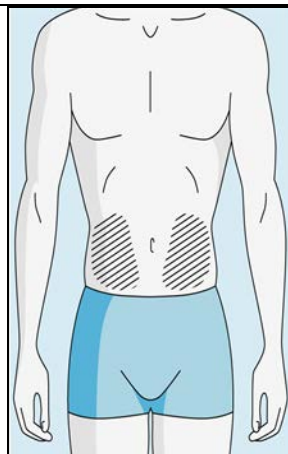
Sites d'injection

Abdomen

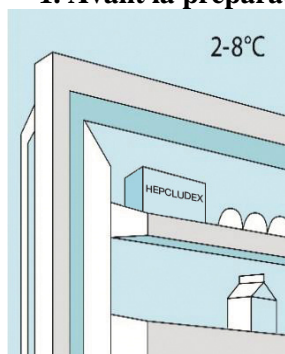
Partie supérieure de la cuisse

Les meilleurs sites d'injection sont l'abdomen et le haut des cuisses, comme illustré dans les images. Afin de réduire les réactions locales, vous pouvez changer de site d'injection d'Hepcludex régulièrement.

N'effectuez pas l'injection d'Hepcludex 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.

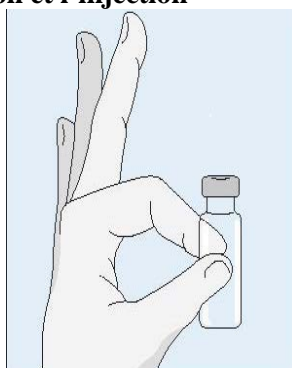


1. Avant la préparation et l'injection



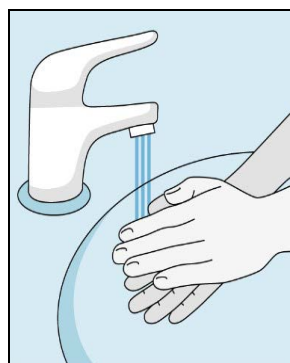
1A
Conservation

Les flacons d'Hepcludex doivent être conservés au réfrigérateur (2-8 °C), dans leur emballage d'origine, afin de protéger Hepcludex de la lumière.



1B
Préparer la dose

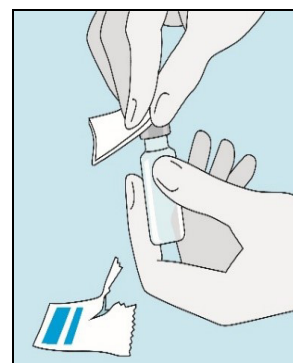
Les consignes qui suivent portent sur la dissolution d'une dose unique.



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.

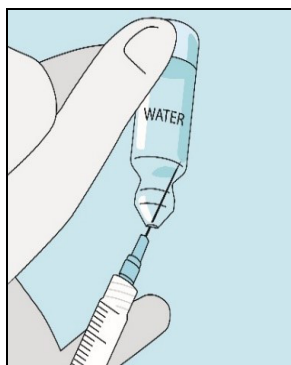


1D
Nettoyer le haut du flacon

Essuyez 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.

2. Préparer la solution injectable



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 le flacon d'eau stérile 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.



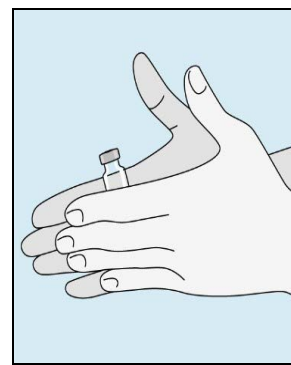
2B
Injecter l'eau stérile dans la poudre

Tapotez doucement le flacon d'Hepcludex pour détacher et fluidifier la poudre.

Insérez l'aiguille de la seringue contenant l'eau stérile dans le flacon 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.

Retirez l'aiguille du flacon et placez la seringue et l'aiguille dans un endroit sûr.



2C
Mélanger doucement Hepcludex

Tapotez doucement le flacon d'Hepcludex du bout du doigt pendant 10 secondes pour que la poudre commence à se dissoudre.

Roulez ensuite doucement le flacon entre vos mains pour bien mélanger. Vérifiez qu'il n'y a pas de poudre collée aux parois du flacon.

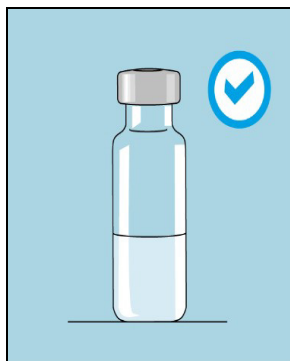
Important ! N'agitez pas le flacon. Si vous l'agitez, vous ferez mousser le médicament et il mettra beaucoup plus de temps pour se dissoudre.



2D
Inspecter Hepcludex

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.



2E
Hepcludex est prêt pour l'injection

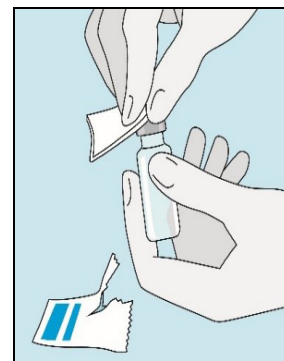
Une fois qu'elle est entièrement dissoute, la solution d'Hepcludex devrait être limpide.

Important ! La solution d'Hepcludex entièrement dissoute doit être limpide et ne doit pas mousser.

S'il y a de la mousse ou si la solution 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 une fois qu'elle est (entièrement) dissoute, n'utilisez pas ce flacon. Contactez le médecin ou le pharmacien qui vous l'a délivré.

La solution d'Hepcludex reconstituée doit être utilisée immédiatement.

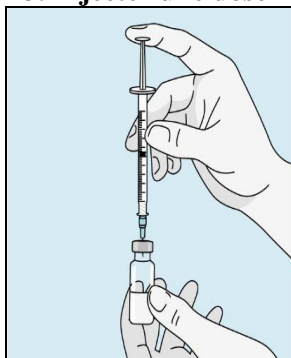


2F
Nettoyer le flacon

Nettoyez une nouvelle fois le haut du flacon d'Hepcludex à l'aide d'une compresse alcoolisée neuve.

Laissez sécher à l'air libre

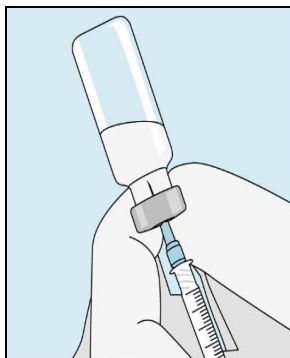
3. Injecter une dose



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

Prenez la seringue.

Insérez l'aiguille dans le flacon d'Hepcludex liquide.



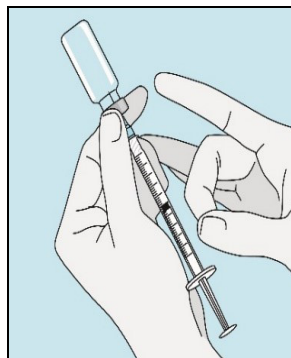
3B **Prélever Hepcludex**

Retournez doucement le flacon vers le bas.

Assurez-vous que le bout de l'aiguille reste sous la surface de la solution d'Hepcludex pour éviter que des bulles d'air n'entrent dans la seringue.

Vérifiez la quantité à injecter en vous référant au tableau intitulé « Dose recommandée » dans la rubrique 3 de la notice.

Tirez doucement sur le piston, jusqu'à prélever la quantité de liquide nécessaire.

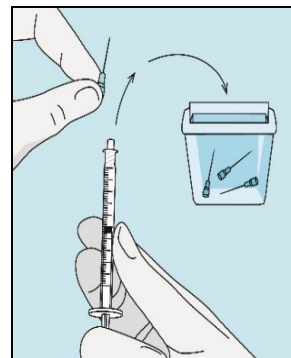


3C **Terminer la préparation**

Tapotez doucement la seringue et poussez/tirez sur le piston pour retirer l'excès d'air et les bulles.

Vous devrez peut-être tirer le piston au-delà de la marque sur la seringue pour vous assurer d'avoir prélevé la bonne quantité d'Hepcludex dans la seringue.

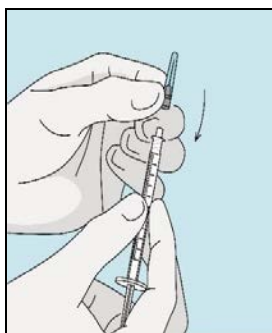
Retirez prudemment l'aiguille et la seringue du flacon.



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

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
Fixer l'aiguille pour l'injection

Fixez l'aiguille la plus courte sur la seringue.

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.



3F
Choisir le site d'injection

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.

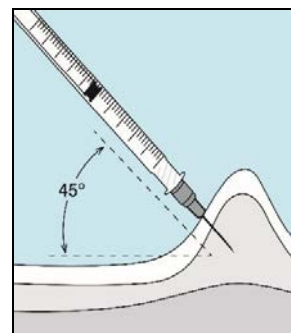
Commencez par le centre du site, en appuyant et en nettoyant par gestes concentriques, en allant vers l'extérieur.

Important ! Laissez le site sécher à l'air libre.



3G
Préparer le site d'injection

Pincez un pli de peau autour du site d'injection et maintenez-le.



3H
Injecter Hepcludex

Piquez la peau sous un angle de 45 degrés. La majeure partie de l'aiguille doit être insérée.

Poussez doucement le piston jusqu'au bout afin d'injecter Hepcludex.

Retirez l'aiguille de la peau.

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).

Important ! Ne réutilisez pas le flacon, la seringue et les aiguilles d'Hepcludex ni l'eau stérile pour préparations injectables restante (le cas échéant).

Jetez le flacon après utilisation, y compris tout excédent de liquide non utilisé.

Les flacons d'Hepcludex et le matériel fourni sont destinés à un usage unique. Jetez (éliminez) l'ensemble des composants après utilisation, y compris l'eau stérile pour préparations injectables non utilisée.