

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HEPCLUDEX 2 mg polvo para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable).

El polvo es de color blanco a blanquecino.

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepcludex está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes adultos positivos para ARN del VHD en plasma (o en suero) y pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad con un peso mínimo de 10 kg con enfermedad hepática compensada.

### 4.2 Posología y forma de administración

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

#### Posología

Bulevirtida se debe administrar una vez al día (cada 24 horas ± 4 horas) mediante inyección subcutánea en monoterapia o administrarse junto con un análogo de nucleósidos/nucleótidos para el tratamiento de la infección subyacente por el virus de la hepatitis B (VHB).

La dosis recomendada de bulevirtida en pacientes adultos es de 2 mg una vez al día.

La dosis recomendada de bulevirtida en pacientes pediátricos se basa en el peso, tal como se indica en la siguiente tabla.

#### **Pauta posológica para pacientes pediátricos en tratamiento con bulevirtida 2 mg polvo para solución inyectable**

Peso corporal (kg)	Dosis de bulevirtida reconstituida 2 mg polvo para solución inyectable (ml)	Dosis diaria de bulevirtida

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dosis de bulevirtida reconstituida 2 mg polvo para solución inyectable (ml)</b>	<b>Dosis diaria de bulevirtida</b>
De 10 kg a < 25 kg	0,5 ml	1 mg
De 25 kg a < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg o más	1 ml	2 mg

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

#### *Duración del tratamiento*

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

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

#### *Dosis olvidadas*

Si se omite una inyección y han transcurrido menos de 4 horas desde la hora programada, la inyección se deberá poner tan pronto como sea posible. La hora de la siguiente inyección no se calculará a partir de la hora de la inyección de «rescate», sino conforme a la pauta de inyección establecida previamente. Por consiguiente, es necesario volver a la pauta habitual de administración, a la hora señalada, el día siguiente.

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

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

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

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Insuficiencia renal*

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

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

##### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bulevirtida en pacientes menores de 18 años de edad en estudios clínicos. La dosis recomendada de bulevirtida en pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad con un peso mínimo de 10 kg con enfermedad hepática compensada se basa en un análisis de modelización y simulación farmacocinético/farmacodinámico poblacional (ver sección 5.2).

## Forma de administración

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

Se debe impartir una formación adecuada a los pacientes que se autoadministren el producto o a los cuidadores que administren el producto con el fin de reducir al mínimo el riesgo de reacciones en el lugar de la inyección.

El paciente o cuidador debe seguir cuidadosamente la «Guía para la inyección paso a paso», incluida en el envase.

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

## **4.3 Contraindicaciones**

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

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Genotipo de VHD y VHB

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

### Enfermedad hepática descompensada

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

### Coinfección con el VHB

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

### Exacerbaciones de la hepatitis una vez interrumpido el tratamiento

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

### Coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC):

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

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

*In vitro* se observó que bulevirtida inhibía los transportadores OATP1B1/3, aunque solo a una concentración  $\geq 0,5 \mu\text{M}$ , la cual solo se alcanza *in vivo* tras la administración de dosis altas de bulevirtida (10 mg por vía subcutánea). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Como medida de precaución, una vigilancia clínica estrecha está justificada cuando se administre junto con sustratos de OATP1B1/3 (p.ej., atorvastatina, bosentán, docetaxel, fexofenadina, glecaprevir, gliburida (glibenclamida), grazoprevir, nateglinida, paclitaxel, paritaprevir, pitavastatina, pravastatina, repaglinida, rosuvastatina, simeprevir, simvastatina, olmesartán, telmisartán, valsartán o voxilaprevir). En la medida de lo posible, se debe evitar la administración junto con estos sustratos.

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

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

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

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

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son el aumento de las sales biliares (muy frecuente), cefalea (muy frecuente), prurito (muy frecuente) y las reacciones en el lugar de la inyección (muy frecuentes).

Los aumentos de las sales biliares fueron generalmente asintomáticos y reversibles tras la interrupción del tratamiento.

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

### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se basan en los datos combinados de los estudios clínicos en adultos y la experiencia poscomercialización.

A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ).

<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes	Eosinofilia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad, incluida reacción anafiláctica <sup>a</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	Náuseas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes	Aumento de la concentración total de sales biliares
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Muy frecuentes	Prurito
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes	Artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	Reacciones en la zona de inyección <sup>b</sup>
Frecuentes	Fatiga
Frecuentes	Enfermedad de tipo gripal

a Reacción adversa identificada durante la vigilancia poscomercialización

b Incluye eritema en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, hinchazón de la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección y dermatitis en la zona de inyección

### Descripción de algunas reacciones adversas:

#### *Aumento de la concentración total de sales biliares*

Con mucha frecuencia se ha observado en los estudios clínicos de bulevirtida un aumento asintomático de las sales biliares asociado al mecanismo de acción de bulevirtida; los aumentos de las sales biliares se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con bulevirtida.

Debido a la excreción renal de las sales biliares, el aumento de las sales biliares puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal.

No se dispone de datos sobre el efecto a largo plazo (>96 semanas) de este aumento de sales biliares inducido por bulevirtida.

#### *Reacciones en la zona de administración*

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

#### *Eosinofilia*

Con mucha frecuencia se han observado elevaciones de los recuentos de eosinófilos en pacientes en tratamiento con bulevirtida; no hubo secuelas clínicas asociadas, reacciones adversas hepáticas ni anomalías significativas en las pruebas analíticas relacionadas con la función hepática.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y la seguridad de bulevirtida se investigaron en un estudio en fase III y dos estudios fase II. Se incluyeron pacientes con infección crónica por el VHD y hepatitis activa. La población de estos tres estudios era en su mayoría caucásica, con predominio del genotipo 1 del VHD.

#### *Estudio MYR 301*

En el Estudio 301, 100 de 150 pacientes con infección crónica por el VHD fueron aleatorizados para recibir tratamiento inmediato con bulevirtida 2 mg una vez al día ( $n = 49$ ) o para retrasar el tratamiento 48 semanas ( $n = 51$ ). La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis compensada.

De los 49 pacientes del grupo de tratamiento inmediato, la media de la edad era de 44 años; el 61 % eran hombres, el 84 % eran de raza blanca y el 16 % asiáticos. De los 51 pacientes del grupo de tratamiento diferido, la media de la edad era de 41 años; el 51 % eran hombres, el 78 % eran de raza blanca y el 22 % asiáticos. Los 100 pacientes presentaban infección con el genotipo 1 del VHD.

Las características al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento inmediato y diferido. De los pacientes que recibieron 2 mg de bulevirtida al inicio, la media de ARN del VHD en plasma fue de  $5,1 \log_{10}$  UI/ml, la media de ALT fue de 108 U/l, el 47 % de los pacientes tenía antecedentes de cirrosis y el 53 % tenía experiencia previa con interferón. Durante el estudio (hasta la semana 48), el 63 % de estos pacientes recibieron un tratamiento concomitante de conformidad con el tratamiento de referencia para la infección subyacente por el VHB: los medicamentos concomitantes más frecuentes fueron medicamentos que contenían tenofovir disoproxilo fumarato o medicamentos que contenían tenofovir alafenamida (49 %) y entecavir (14 %).

La siguiente tabla presenta los resultados virológicos y bioquímicos a semana 48 del tratamiento inmediato con bulevirtida 2 mg una vez al día y del tratamiento diferido.

	Semana 48 <sup>a</sup>	
	Bulevirtida 2 mg (Tratamiento inmediato) (n = 49)	Tratamiento diferido (n = 51)
<b>ARN del VHD indetectable<sup>b</sup> o disminución del ARN del VHD <math>\geq 2 \log_{10}</math> UI/ml y normalización de ALT<sup>c</sup></b>	45 % <sup>d</sup>	2 %
<b>ARN del VHD indetectable<sup>b</sup> o disminución del ARN del VHD <math>\geq 2 \log_{10}</math> UI/ml</b>	71 % <sup>e</sup>	4 %
<b>Normalización de ALT<sup>c</sup></b>	51 % <sup>e</sup>	12 %

- a. Para la variable primaria, para los valores ausentes, se utilizó la traslación del último dato (LOCF, por sus siglas en inglés) si estaba relacionado con la COVID-19; de lo contrario, ausente = fallo; para la segunda y la tercera variable, ausente = fallo.
- b. <límite inferior de cuantificación LLOQ, por sus siglas en inglés (objetivo no detectado).
- c. Definido como un valor de ALT en el rango de normalidad: centros rusos,  $\leq 31$  U/l para las mujeres y  $\leq 41$  U/l para los hombres; todos los demás centros,  $\leq 34$  U/l para las mujeres y  $\leq 49$  U/l para los hombres.
- d. Valor de  $p <0,0001$ .
- e. Sin multiplicidad controlada.

#### *Estudio MYR 202*

En el Estudio MYR 202, 56 de 118 pacientes con infección crónica por el VHD y replicación vírica en curso que tenían experiencia previa con interferón, presentaban una contraindicación al interferón o eran cirróticos, fueron aleatorizados para recibir bulevirtida 2 mg + TDF ( $n = 28$ ) o TDF en monoterapia ( $n = 28$ ) durante 24 semanas. En la semana 24, el 21 % de los pacientes del grupo de bulevirtida 2 mg + TDF logró una respuesta combinada, el 54 % logró un ARN del VHD indetectable (definido como <límite de detección [LOD], donde LOD era 14 UI/ml) o una disminución  $\geq 2 \log_{10}$  UI/ml, y el 43 % logró la normalización de la ALT. En la semana 24, ningún paciente del grupo TDF logró una respuesta combinada, el 4 % logró un ARN del VHD indetectable o una disminución del ARN del VHD  $\geq 2 \log_{10}$  UI/ml, y el 7 % logró la normalización de la ALT (se definió ALT normal como  $\leq 31$  U/l para las mujeres y  $\leq 41$  U/l para los hombres).

#### *Estudio MYR 203*

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

## Inmunogenicidad

La bulevirtida tiene el potencial de inducir anticuerpos antifármaco (AAF), como se detectó en estudios clínicos mediante una prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA). En los Estudios MYR 203 y MYR 301, un total de 64 pacientes que fueron tratados con bulevirtida 2 mg en monoterapia durante 48 semanas fueron aptos para la evaluación de la prevalencia de AAF; 18 de estos pacientes (28,1 %) fueron positivos para la prevalencia de AAF, de los cuales 3 pacientes (4,7 %) fueron positivos para AAF en el momento basal.

No hay evidencia de que la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de la bulevirtida se vieran alteradas en estos pacientes.

## Población pediátrica

Ver las secciones 4.2 y 5.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

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

A partir de los estudios *in vitro*, no se prevén interacciones clínicamente relevantes para los transportadores de eflujo más frecuentes (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 y MATE2K) ni para los transportadores de absorción (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 y OCT2). Se identificó una interacción *in vitro* específica con los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, OATP1B1 y OATP1B3 con valores de  $IC_{50}$  de 0,5 y 8,7  $\mu$ M, respectivamente.

### Eliminación

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

## Otras poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Población pediátrica*

No se ha evaluado la farmacocinética de bulevirtida en pacientes pediátricos en un estudio clínico. Las recomendaciones de dosis en pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad con un peso mínimo de 10 kg, se basan en una exposición igualando las concentraciones pediátricas de bulevirtida con las concentraciones observadas en adultos con infección por el VHD tratados con bulevirtida 2 mg una vez al día. Está previsto que las exposiciones plasmáticas de bulevirtida, con dosis basadas en el peso en pacientes pediátricos, administrada una vez al día en inyección subcutánea simuladas en estado estacionario (ver sección 4.2), estén dentro del rango de exposiciones seguras y eficaces asociadas con 2 mg de bulevirtida una vez al día en inyección subcutánea en adultos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Carbonato de sodio anhidro

Hidrogenocarbonato de sodio

Manitol

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

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

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C). Para protegerlos de la luz, mantener los viales en el envase exterior.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

Envase de 30 viales.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cada vial es de un solo uso y el resto de producto no utilizado se debe desechar adecuadamente. Se debe proporcionar al paciente agua estéril para preparaciones inyectables, jeringuillas (con las graduaciones necesarias según la dosis que se vaya a administrar), puntas de aguja y algodón con alcohol.

### Instrucciones de uso

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

### **Volúmenes de dosis necesarios que se deben extraer para la administración bulevirtida**

Dosis de bulevirtida	Volumen necesario de bulevirtida reconstituida que se debe extraer
1 mg	0,5 ml
1,5 mg	0,75 ml
2 mg	1 ml

A continuación, hay que separar la punta de la aguja de la jeringuilla. A esta jeringuilla, se debe acoplar una punta de aguja para inyección subcutánea y todas las burbujas de aire que haya en la jeringuilla se deben extraer antes de la inyección. A continuación, se administra el contenido del vial de bulevirtida por vía subcutánea.

### Eliminación del medicamento y componentes auxiliares

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

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1446/001

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

Fecha de la primera autorización: 31 julio 2020

Fecha de la última renovación: 17/julio/2023

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

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

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

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

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **1. Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

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

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

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

### **2. Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

HEPCLUDEX 2 mg polvo para solución inyectable  
bulevirtida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable

30 viales de un solo uso

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Administración por vía subcutánea tras la reconstitución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en la nevera. Para protegerlos de la luz, mantener los viales en el envase exterior.

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1446/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

HEPCLUDEX

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

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

HEPCLUDEX 2 mg polvo para inyección  
bulevirtida  
Vía subcutánea tras la reconstitución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 mg

**6. OTROS**

Conservar en la nevera

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: Información para el paciente**

### **Hepcludex 2 mg polvo para solución inyectable bulevirtida**

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

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

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

#### **Contenido del prospecto**

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

**Si le han recetado Hepcludex a su hijo, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en este caso, cuando lea “usted” sustitúyalo por “su hijo”).**

#### **1. Qué es Hepcludex y para qué se utiliza**

##### **Qué es Hepcludex**

Hepcludex contiene el principio activo bulevirtida, que es un medicamento antiviral.

##### **Para qué se utiliza Hepcludex**

Hepcludex se utiliza para tratar la infección a largo plazo (crónica) por el virus de la hepatitis delta (VHD) en adultos y niños a partir de 3 años con un peso mínimo de 10 kg con enfermedad hepática compensada (cuando el hígado aún funciona adecuadamente).

La infección por el virus de la hepatitis delta causa inflamación del hígado.

##### **Cómo actúa Hepcludex**

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

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hepcludex**

##### **No use Hepcludex:**

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

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

## **Advertencias y precauciones**

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

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

1. si su hígado no funciona adecuadamente – no se sabe en qué medida actúa Hepcludex en esas circunstancias; si su hígado no funciona bien, no se recomienda usar Hepcludex.
2. si ha tenido una enfermedad renal o si los análisis indican problemas de riñón. Antes y durante el tratamiento, su médico puede solicitar análisis de sangre para comprobar el correcto funcionamiento de los riñones;
3. si padece infección por el VIH o la hepatitis C - no se sabe cómo actúa Hepcludex en estas circunstancias; su médico puede solicitar análisis de sangre para comprobar el estado de la infección por el VIH o la hepatitis C

## **Niños y adolescentes**

Los niños menores de 3 años de edad o que pesen menos de 10 kg no deben ser tratados con Hepcludex.

## **Otros medicamentos y Hepcludex**

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

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

1. ciclosporina, un medicamento que inhibe el sistema inmunitario;
2. ezetimiba, utilizado para tratar los niveles elevados de colesterol en sangre;
3. irbesartán, utilizado para tratar la hipertensión arterial y las enfermedades cardíacas;
4. ritonavir, utilizado para tratar la infección por el VIH;
5. sulfasalazina, utilizada para tratar la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

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

1. tratamientos contra el cáncer (p. ej., dasatinib, docetaxel, ibrutinib o paclitaxel);
2. antihistamínicos utilizados para las alergias (p.ej., ebastina o fexofenadina);
3. medicamentos para el sistema inmunitario (p.ej., everolímus, sirolímus o tacrolímus);
4. medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C y el VIH (p.ej., darunavir, glecaprevir, grazoprevir, indinavir, maraviroc, paritaprevir, saquinavir, simeprevir, tipranavir o voxilaprevir);
5. medicamentos para la diabetes (p. ej., glibenclamida, nateglinida o repaglinida);
6. medicamentos para la disfunción eréctil (p.ej., avanafil, sildenafil o vardenafil);
7. medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial y las enfermedades cardíacas (p.ej., olmesartán, telmisartán o valsartán);
8. estatinas, medicamentos usados para los niveles elevados de colesterol en sangre (p.ej. atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina);
9. hormonas tiroideas utilizadas para tratar problemas de tiroides;
10. alfentanilo, un medicamento opioide que se utiliza para tratar el dolor intenso;
11. bosentán, utilizado para la hipertensión arterial pulmonar;
12. buspirona, un medicamento para la ansiedad;
13. budesonida, utilizada para el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

14. conivaptán y tolvaptán, utilizados para tratar la hiponatremia (niveles bajos de sodio);
15. darifenacina, utilizada para tratar la incontinencia urinaria;
16. dronedarona, un medicamento para las arritmias cardíacas;
17. eletriptán, utilizado para los dolores de cabeza de tipo migrañoso;
18. eplerenona, utilizada para la hipertensión;
19. estrona 3-sulfato, un medicamento hormonal para la menopausia;
20. felodipino y nisoldipino (medicamentos para el corazón);
21. lomitapida, utilizada para los niveles elevados de colesterol en sangre;
22. lurasidona y quetiapina, medicamentos antipsicóticos para trastornos psiquiátricos;
23. midazolam y triazolam, medicamentos para tratar el insomnio (incapacidad para dormir) y para anestesia (evitar el dolor durante la cirugía);
24. naloxegol, utilizado para tratar la dependencia de medicamentos opioides para el dolor intenso;
25. ticagrelor, anticoagulante para impedir la coagulación de la sangre.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

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

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

Hable con su médico para decidir si puede dar el pecho durante el tratamiento con Hepcludex. Se desconoce si Hepcludex se excreta en la leche materna. Por consiguiente, se debe decidir interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Hepcludex.

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **Hepcludex contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo usar Hepcludex**

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

#### **Posología**

Hepcludex se debe administrar una vez al día en inyección justo debajo de la piel (inyección subcutánea).

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

#### **Dosis recomendada**

La dosis recomendada de Hepcludex en adultos es de 2 mg una vez al día.

La dosis recomendada de Hepcludex en pacientes de 3 a menos de 18 años depende del peso, tal como explica en la siguiente tabla.

<b>Edad/peso</b>	<b>Dosis</b>	<b>Volumen que se debe inyectar</b>
Niños a partir de 3 años con un peso de 35 kg o más	2 mg, una vez al día	1,0 ml

<b>Edad/peso</b>	<b>Dosis</b>	<b>Volumen que se debe inyectar</b>
Niños a partir de 3 años con un peso de al menos 25 kg pero menos de 35 kg	1,5 mg, una vez al día	0,75 ml
Niños a partir de 3 años con un peso de al menos 10 kg pero menos de 25 kg	1 mg, una vez al día	0,5 ml

Su médico le indicará cuánto tiempo debe usar el medicamento.

#### **Si usa más Hepcludex del que debe**

Si cree que puede haber usado más de lo debido, dígaselo a su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó usar Hepcludex**

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

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con Hepcludex**

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

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

#### **4. Posibles efectos adversos**

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

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

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

- dolor de cabeza.
- picor
- reacciones en el lugar de la inyección que pueden incluir hinchazón, enrojecimiento, irritación, hematomas, picor, erupción cutánea, induración, infección o dolor local.

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

- mareo
- náuseas
- cansancio
- enfermedad de tipo gripal
- dolor en las articulaciones

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- reacciones alérgicas, incluida una reacción anafiláctica (reacción alérgica potencialmente mortal repentina).

Los síntomas de reacciones alérgicas pueden incluir:

- falta de aliento o sibilancia
- hinchazón de cara, labios, lengua o garganta (angioedema)
- erupciones cutáneas
- cambios en la tensión arterial o la frecuencia cardiaca.

Los síntomas de una reacción anafiláctica son los mismos que los de una reacción alérgica, pero son más intensos y requieren asistencia médica inmediata.

*Los análisis de sangre también pueden indicar:*

- un aumento de ácidos biliares en sangre (muy frecuentes)
- un aumento de glóbulos blancos (eosinófilos) (frecuentes).

### **Comunicación de efectos adversos**

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

## **5. Conservación de Hepcludex**

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

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

Conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C). Para protegerlos de la luz, mantener los viales en el envase exterior.

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

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Hepcludex**

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

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

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Bulevirtida es un polvo para solución inyectable y se presenta en forma de polvo blanco o blanquecino.

Cada caja contiene 30 dosis individuales.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irlanda

**Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polksa**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Kύπρος**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

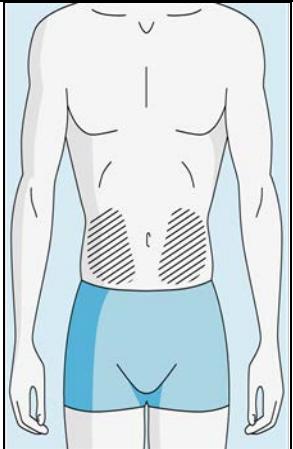
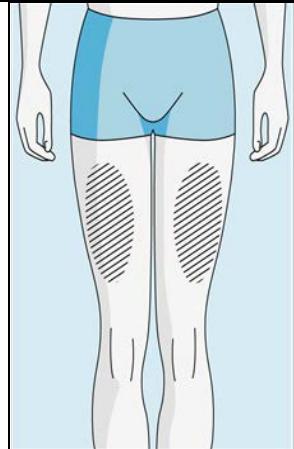
## **7. Guía para la inyección paso a paso para pacientes/cuidadores**

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

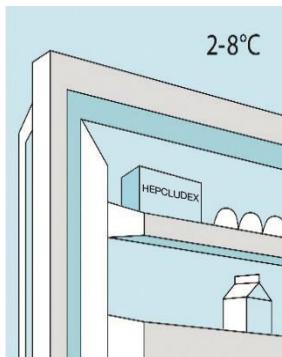
Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento en casa, su médico o enfermero le enseñará cómo preparar e inyectar Hepcludex. En esta guía se indica cómo debe preparar e inyectar Hepcludex. Consulte a su médico o enfermero si hay algo que no le parezca claro, si tiene alguna pregunta o si necesita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

Si a su hijo le han recetado Hepcludex, pero no es capaz de autoadministrar la inyección, tenga en cuenta que toda la información de esta guía para la inyección paso a paso para la administración de Hepcludex está dirigida a usted como cuidador de su hijo.

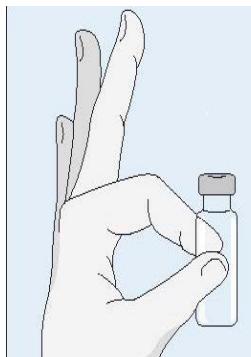
Los niños y adolescentes solo deben autoinyectarse tras haber recibido formación por parte de un profesional sanitario y bajo la supervisión de un cuidador adulto.

<b>Zonas de inyección</b>	<b>Abdomen</b>	<b>Parte superior del muslo</b>
<p>Los mejores lugares para administrar la inyección son el abdomen y la parte superior del muslo, como se muestra en las imágenes. Para reducir las reacciones en el lugar de la inyección, puede cambiar el lugar de inyección de Hepcludex de manera regular.</p> <p>No inyecte Hepcludex en las siguientes zonas: rodilla, ingle, parte inferior o interior de las nalgas, directamente en un vaso sanguíneo, alrededor del ombligo, en tejido cicatricial, hematomas, lunares, una cicatriz quirúrgica, tatuajes o quemaduras, o donde se haya producido una reacción en la zona de inyección.</p>		

## 1. Antes de la inyección



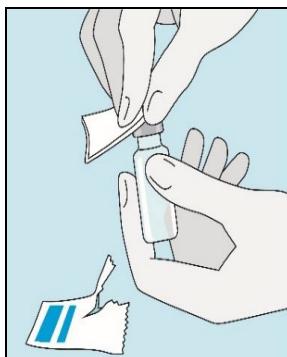
**1A**  
**Almacenamiento**



**1B**  
**Preparar la dosis**



**1C**  
**Lavarse las manos**



**1D**  
**Limpiar el vial**

Los viales de Hepcludex se deben conservar en el embalaje original en la nevera (entre 2 y 8 °C) para proteger Hepcludex de la luz.

Las siguientes instrucciones son para disolver una dosis única.

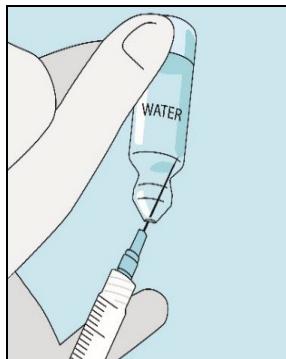
Lávese bien las manos con jabón y agua tibia y séquelas con una toalla limpia.

Una vez que las manos estén limpias, **no** toque nada más que el medicamento, el material auxiliar y la zona que rodea al lugar de inyección.

Frote la parte superior del vial con un algodón nuevo empapado en alcohol y deje que se seque al aire.

Si toca el tapón de goma después de limpiarlo, límpielo de nuevo con otro algodón empapado en alcohol.

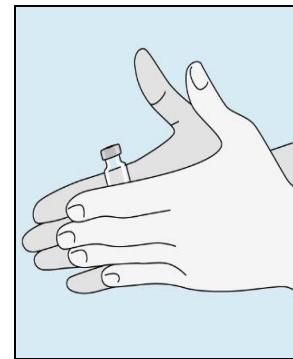
## 2. Mezclar la inyección



**2A**  
**Extraer agua estéril**



**2B**  
**Inyectar agua estéril  
en el polvo**



**2C**  
**Mezclar suavemente  
Hepcludex**

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

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

Retire el capuchón de plástico.

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

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

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

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

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

Extraiga la aguja del vial y coloque la jeringuilla y la aguja en un lugar seguro.

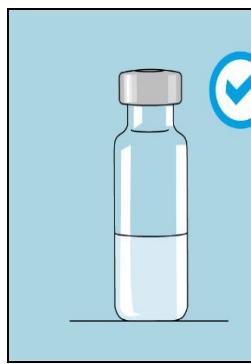
Golpee suavemente el vial de Hepcludex con la punta de los dedos 10 segundos para que el polvo se empiece a disolver.

A continuación, gire suavemente el vial entre las manos para que se mezcle completamente. Asegúrese de que no hay polvo pegado en las paredes del vial.

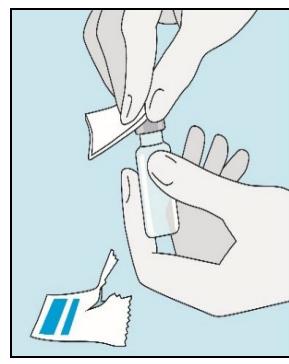
**¡Importante!** No agite el vial. Si lo agita se formará espuma y el medicamento tardará mucho más tiempo en disolverse.



**2D**  
**Inspeccionar**  
**Hepcludex**



**2E**  
**Hepcludex listo para la inyección**



**2F**  
**Limpiar el vial**

Cuando el polvo se empiece a disolver, déjelo y se disolverá completamente. Después de darle golpecitos, podría tardar hasta 3 minutos en disolverse.

Cuando esté totalmente mezclada, la solución de Hepcludex debe ser transparente. **¡Importante!** Hepcludex totalmente disuelto debe ser transparente y sin espuma. Si la solución tiene espuma o es amarillenta, déjela que se disuelva más tiempo.

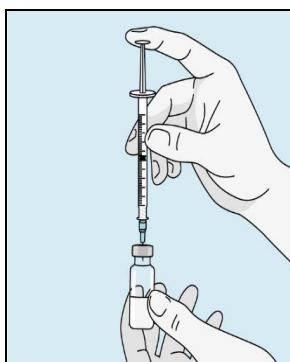
Si ve burbujas, golpee suavemente el vial hasta su desaparición. Si observa partículas en la solución una vez disuelta (por completo), no utilice ese vial. Consulte al médico o farmacéutico que se lo haya suministrado.

Hepcludex reconstituido se debe utilizar inmediatamente.

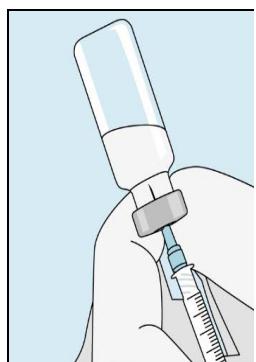
Vuelva a limpiar la parte superior del vial de Hepcludex con un algodón nuevo empapado en alcohol.

Deje que se seque al aire.

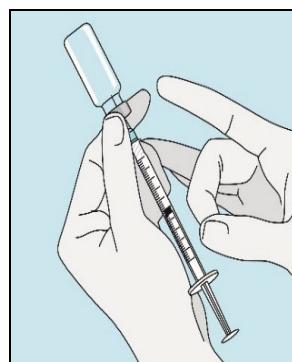
### 3. Inyéctese una dosis



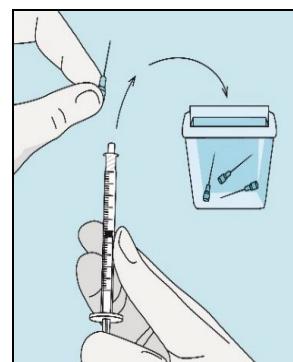
**3A**  
**Insertar la aguja en vial**



**3B**  
**Extraer Hepcludex**



**3C**  
**Terminar la preparación**



**3D**  
**Cambiar y desechar la aguja**

Coja la jeringuilla.

Introduzca la aguja en el vial de Hepcludex líquido.

Invertir suavemente el vial.

Asegúrese de que la punta de la aguja esté siempre por debajo de la superficie de la solución de Hepcludex para que no entren burbujas de aire en la jeringuilla.

Vuelva a comprobar la cantidad que se debe inyectar en la tabla “*Dosis recomendada*” en la sección 3 del prospecto.

Tire lentamente del émbolo para obtener la cantidad de líquido necesaria.

Golpee o sacuda suavemente la jeringuilla y empuje/tire del émbolo para eliminar el aire adicional y las burbujas.

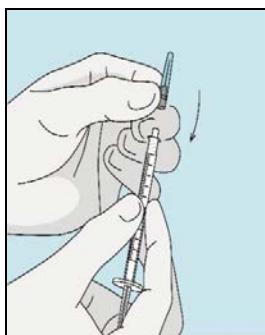
Para asegurarse de terminar con la cantidad correcta de Hepcludex en la jeringuilla, puede que tenga que tirar del émbolo hasta pasada la marca en la jeringuilla.

Retire cuidadosamente la aguja y la jeringuilla del vial.

**¡Importante!** Deseche el vial una vez utilizado, incluida cualquier cantidad de líquido sobrante que no haya utilizado.

Retire la aguja más larga de la jeringuilla y deséchela correctamente para que nadie se pueda hacer daño.

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



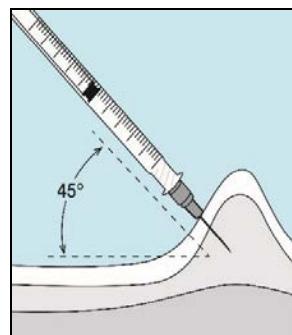
**3E**  
**Insertar la aguja para la inyección**



**3F**  
**Elegir el lugar de inyección**



**3G**  
**Preparar el lugar de inyección**



**3H**  
**Inyectar Hepcludex**

Colocar la aguja más corta en la jeringuilla.

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

Retire el capuchón de plástico.

Escoja un lugar diferente del que utilizó para su última inyección.

Limpie el lugar de inyección con un algodón nuevo empapado en alcohol.

Empiece en el centro, aplique presión y limpie con un movimiento circular hacia afuera.

**¡Importante!** Deje secar la zona al aire.

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

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

Empuje lentamente el émbolo todo su recorrido para inyectar Hepcludex.

Retire la aguja de la piel.

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