

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

HEPCLUDEX 2 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém acetato de bulevirtida equivalente a 2 mg de bulevirtida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável (pó para uso injetável).

O pó é branco a esbranquiçado.

Após reconstituição, solução com pH de cerca de 9,0 e osmolalidade de cerca de 300 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hepcludex está indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD) em doentes adultos e pediátricos, com idade igual ou superior a 3 anos e que pesam pelo menos 10 kg, positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro) com doença hepática compensada.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado apenas por um médico experiente no tratamento de doentes com infeção por VHD.

Posologia

A bulevirtida deve ser administrada numa dose uma vez por dia (a cada 24 horas \pm 4 horas) por injeção subcutânea como monoterapia ou coadministrada com um análogo de nucleósido/nucleótido para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) subjacente.

A dose recomendada de bulevirtida em doentes adultos é de 2 mg uma vez por dia.

A dose recomendada de bulevirtida em doentes pediátricos é baseada no peso conforme detalhado na tabela abaixo.

Posologia para doentes pediátricos que utilizam bulevirtida 2 mg pó para solução injetável

| Peso corporal (kg) | Posologia de bulevirtida 2 mg pó para solução injetável (ml) reconstituída | Dose diária de bulevirtida |
|--------------------|--|----------------------------|
| 10 kg a < 25 kg | 0,5 ml | 1 mg |
| 25 kg a < 35 kg | 0,75 ml | 1,5 mg |
| 35 kg ou mais | 1 ml | 2 mg |

Relativamente à coadministração com análogos de nucleósido-nucleótido para o tratamento da infeção por VHB, consulte a secção 4.4.

Duração do tratamento

A duração ideal do tratamento é desconhecida. O tratamento deve ser mantido enquanto estiver associado a um benefício clínico.

Deve ser considerada a interrupção do tratamento em caso de seroconversão HBsAg sustentada (6 meses) ou de perda de resposta virológica e bioquímica.

Doses em falta

Em caso de falha de uma injeção, se tiverem decorrido menos de 4 horas desde a hora prevista, a injeção tem de ser administrada logo que possível. A hora da injeção seguinte não será calculada a partir da hora da injeção de «emergência», mas de acordo com o plano de injeções previamente estabelecido. Por conseguinte, é necessário voltar ao padrão de administração habitual, à hora indicada, no dia seguinte.

Em caso de falha de uma injeção, se tiverem decorrido mais de 4 horas desde a hora prevista, a dose em falta não deverá ser administrada.

A injeção seguinte deve ser administrada de acordo com o plano habitual (injeção da dose prescrita sem duplicação), à hora indicada, no dia seguinte.

No caso de a injeção ter sido administrada por engano mais de 4 horas após a hora prevista, a administração seguinte terá de ocorrer da forma habitual (ou seja, de acordo com o plano original).

Populações especiais

Idosos

Não existem dados disponíveis em doentes com mais de 65 anos.

Compromisso renal

Não foram efetuados estudos com a bulevirtida em doentes com compromisso renal.

A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada. Durante o tratamento, pode ocorrer um aumento dos sais biliares. Devido à excreção renal dos sais biliares, o aumento dos sais biliares poderá ser maior nos doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh-Turcotte). A segurança e eficácia da bulevirtida em doentes com cirrose descompensada não foram ainda estabelecidas (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia da bulevirtida em doentes com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas em estudos clínicos. A posologia recomendada de bulevirtida para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos e que pesam pelo menos 10 kg com doença hepática compensada é baseada em modulação e simulação farmacocinética/farmacodinâmica populacional (ver secção 5.2).

Modo de administração

Apenas para via subcutânea. A bulevirtida pode ser injetada em locais como a parte superior da coxa ou o abdómen.

Deve ser dada formação adequada aos doentes que autoadministram o medicamento ou aos prestadores de cuidados que administram o medicamento, a fim de minimizar o risco de reações no local da injeção.

O doente ou o prestador de cuidados tem de seguir cuidadosamente o «Guia de injeção passo a passo», disponível na embalagem.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Genótipo do VHD e do VHB

O genótipo 1 do VHD foi predominante na população incluída nos ensaios clínicos. Desconhece-se se o genótipo do VHD ou do VHB afeta a eficácia clínica da bulevirtida.

Doença hepática descompensada

A farmacocinética, a segurança e a eficácia da bulevirtida em doentes com cirrose descompensada não foram ainda estabelecidas. Não é recomendada a utilização em doentes com doença hepática descompensada.

Coinfeção pelo VHB

A infeção por VHB subjacente deve ser controlada simultaneamente, de acordo com as atuais orientações de tratamento. No estudo clínico da bulevirtida, MYR202, apenas foram incluídos doentes com sinais de hepatite ativa apesar do tratamento com análogo de nucleósido/nucleótido; o tenofovir disoproxil fumarato foi coadministrado com a bulevirtida. Recomenda-se uma monitorização atenta dos níveis de ADN-VHB.

Exacerbações da hepatite após a cessação do tratamento

A descontinuação do tratamento com bulevirtida pode conduzir à reativação de infeções pelo VHD e VHB e à exacerbação da hepatite. Em caso de descontinuação do tratamento, deverá proceder-se a uma monitorização cuidadosa dos testes da função hepática, incluindo os níveis de transaminases, bem como a carga viral de ADN do VHB e de ARN do VHD.

Coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e vírus da hepatite C (VHC)

Não existem dados disponíveis relativos aos doentes coinfectados pelo VIH ou pelo VHC.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foi demonstrado *in vitro* que determinados medicamentos podem inibir o polipéptido cotransportador de taurocolato de sódio (NTCP), alvo da bulevirtida. Não é recomendada a administração concomitante de tais medicamentos (por exemplo, sulfassalazina, irbesartan, ezetimiba, ritonavir e ciclosporina A).

Como medida de precaução, é necessária uma monitorização clínica rigorosa quando os substratos do NTCP (por exemplo, estrona-3-sulfato, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina,

rosuvastatina e hormonas tiroideias) são coadministrados com bulevirtida. Deve evitar-se, sempre que possível, a administração concomitante destes substratos.

Foi observada *in vitro* uma inibição dos transportadores OATP1B1/3 pela bulevirtida, embora apenas a uma concentração $\geq 0,5 \mu\text{M}$, a qual só é atingida *in vivo* após a administração de doses elevadas de bulevirtida (10 mg por via subcutânea). A relevância clínica destas conclusões é desconhecida. Como medida de precaução, é necessária uma monitorização clínica rigorosa quando os substratos do OATP1B1/3 (por exemplo, atorvastatina, bosentano, docetaxel, fexofenadina, glecaprevir, gliburida (glibenclamida), grazoprevir, nateglinida, paclitaxel, paritaprevir, pitavastatina, pravastatina, repaglinida, rosuvastatina, simeprevir, sinvastatina, olmesartan, telmisartan, valsartan e voxilaprevir) são administrados concomitantemente. Deve evitar-se, sempre que possível, a administração concomitante destes substratos.

Num estudo clínico em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de tenofovir e bulevirtida não revelou qualquer impacto na farmacocinética do tenofovir.

Não foi observada *in vitro* qualquer inibição do CYP pela bulevirtida em concentrações clinicamente relevantes. No entanto, num estudo clínico, foi observado um aumento de cerca de 40 % na média geométrica dos valores parciais de $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ do midazolam (substrato do CYP3A4) administrado concomitantemente com doses elevadas de bulevirtida (10 mg) e tenofovir (245 mg), não tendo sido detetada uma influência significativa na $\text{AUC}_{2-4\text{h}}$ do midazolam apenas com o tenofovir. Como medida de precaução, justifica-se uma monitorização clínica rigorosa dos medicamentos com índice terapêutico estreito e que são substratos sensíveis do CYP3A4 (por exemplo, ciclosporina, carbamazepina, sinvastatina, sirolímus e tacrolímus) quando administrados concomitantemente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de bulevirtida em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de bulevirtida durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se a bulevirtida é excretada no leite humano. Por conseguinte, tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção do tratamento com bulevirtida tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito da bulevirtida na fertilidade. Em estudos realizados em animais, não se observaram efeitos da bulevirtida na fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser informados de que foram notificadas tonturas durante o tratamento com bulevirtida (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência são o aumento dos sais biliares (muito frequente), cefaleia (muito frequente), prurido (muito frequente) e reações no local da injeção (muito frequente).

O aumento dos sais biliares foi geralmente assintomático e reversível após a descontinuação do tratamento.

A reação adversa grave notificada com mais frequência é uma exacerbação da hepatite após a descontinuação da bulevirtida, possivelmente relacionada com uma recidiva viral após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

Tabela de reações adversas

As seguintes reações adversas baseiam-se em dados reunidos de estudos clínicos em adultos e da experiência pós-comercialização.

As reações adversas são enumeradas em seguida por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

| Frequência | Reação adversa |
|---|---|
| <i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i> | |
| Frequentes | Eosinofilia |
| <i>Doenças do sistema imunitário</i> | |
| Pouco frequentes | Hipersensibilidade, incluindo reação anafilática ^a |
| <i>Doenças do sistema nervoso</i> | |
| Muito frequentes | Cefaleia |
| Frequentes | Tonturas |
| <i>Doenças gastrointestinais</i> | |
| Frequentes | Náuseas |
| <i>Afeções hepatobiliares</i> | |
| Muito frequentes | Aumento dos sais biliares totais |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | |
| Muito frequentes | Prurido |
| <i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i> | |
| Frequentes | Artralgia |
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> | |
| Muito frequentes | Reações no local de injeção ^b |
| Frequentes | Fadiga |
| Frequentes | Síndrome tipo gripal |

a Reação adversa identificada através da vigilância pós-comercialização

b Inclui eritema no local de injeção, reação no local de injeção, dor no local de injeção, induração no local de injeção, tumefação do local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, hematoma no local de injeção, prurido no local de injeção e dermatite no local de injeção

Descrição de reações adversas selecionadas

Aumento dos sais biliares totais

Em estudos clínicos de bulevirtida, foram observadas muito frequentemente elevações assintomáticas dos sais biliares, associadas ao mecanismo de ação da bulevirtida; as elevações dos sais biliares resolveram-se com a descontinuação do tratamento com bulevirtida.

Devido à excreção renal dos sais biliares, a elevação dos sais biliares pode ser maior em doentes com compromisso renal.

Não existem dados disponíveis sobre o impacto a longo prazo (> 96 semanas) deste aumento dos sais biliares induzido pela bulevirtida.

Reações no local de injeção

A bulevirtida destina-se a injeção subcutânea, que está associada a riscos de reações no local de injeção, como inchaço, vermelhidão, irritação, prurido, infeção, hematoma, erupção cutânea, induração e dor local. A probabilidade de ocorrência destas reações locais é maior se a injeção for acidentalmente administrada no local errado ou se a solução for acidentalmente direcionada para os tecidos moles.

Eosinofilia

Em doentes a receberem tratamento com bulevirtida, foram observados frequentemente aumentos nas contagens de eosinófilos; não se observaram sequelas clínicas associadas, reações adversas hepáticas ou significativas anomalias laboratoriais relacionadas com o fígado.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis sobre a sobredosagem em seres humanos com bulevirtida. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para detetar indícios de toxicidade e deve receber tratamento de suporte padrão, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivirais para uso sistémico, outros antivirais. Código ATC: J05AX28

Mecanismo de ação

A bulevirtida bloqueia a entrada do VHB e do VHD nos hepatócitos, ligando-se e inativando o NTCP, um transportador hepático de sal biliar que serve como recetor essencial de entrada do VHB/VHD.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança clínicas da bulevirtida foram investigadas num estudo de fase 3 e em dois estudos de fase 2. Foram incluídos doentes com infeção crónica pelo VHD e hepatite ativa. A população destes três estudos era maioritariamente caucasiana e o genótipo 1 do VHD era predominante.

Estudo MYR301

No Estudo 301, 100 dos 150 doentes com infeção crónica pelo VHD foram aleatorizados para receberem tratamento imediato com uma dose diária de bulevirtida 2 mg (N=49) ou para receberem o tratamento com um adiamento de 48 semanas (N=51). A aleatorização foi estratificada pela presença ou ausência de cirrose compensada.

Dos 49 doentes no grupo de tratamento imediato, a idade média era de 44 anos; 61% eram do sexo masculino, 84% eram caucasianos e 16% asiáticos. Dos 51 doentes no grupo de tratamento adiado a média de idades era de 41 anos; 51% eram do sexo masculino, 78% eram caucasianos e 22% asiáticos. Os 100 doentes apresentavam infeção pelo genótipo 1 do VHD.

As características iniciais eram equilibradas entre os grupos de tratamento imediato e adiado. Dos doentes que receberam 2 mg de bulevirtida no início, o ARN do VHD médio no plasma foi de 5,1 log₁₀ UI/ml, a ALT média foi de 108 U/l, 47% dos doentes tinham um histórico de cirrose e 53% tinham experiência de interferão. Durante o estudo (até à Semana 48), 63% destes doentes receberam terapêutica concomitante em conformidade com o tratamento padrão para a respetiva infeção por VHB subjacente: os medicamentos concomitantes mais frequentes foram medicamentos contendo tenofovir disoproxil fumarato ou contendo tenofovir alafenamida (49%) e entecavir (14%).

A tabela abaixo apresenta os resultados virológicos e bioquímicos do tratamento imediato com bulevirtida 2 mg uma vez por dia e do tratamento adiado na Semana 48.

| | Semana 48 ^a | |
|---|---|-----------------------------|
| | Bulevirtida 2 mg (Tratamento imediato) (N=49) | Tratamento adiado (N=51) |
| ARN do VHD indetetável ^b ou diminuição do ARN do VHD $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml e normalização ^c da ALT | 45% ^d | 2% |
| ARN do VHD indetetável ^b ou diminuição do ARN do VHD $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml | 71% ^e | 4% |
| Normalização ^c da ALT | 51% ^e | 12% |

a. Para o primeiro critério de avaliação, utilizou-se a observação mais recente (LOCF) para valores em falta, quando relativa à COVID-19; caso contrário, em falta = falha; para o segundo e terceiro critérios de avaliação, em falta = falha.

b. < limite inferior de quantificação LLOQ (objetivo não detetado)

c. Definido como um valor de ALT dentro do intervalo normal: centros russos, ≤ 31 U/l para doentes do sexo feminino e ≤ 41 U/l para doentes do sexo masculino; em todos os outros centros, ≤ 34 U/l para doentes do sexo feminino e ≤ 49 U/l para doentes do sexo masculino.

d. Valor $p < 0,0001$.

e. Sem controlo de multiplicidade.

Estudo MYR202

No Estudo MYR202, 56 dos 118 doentes com infeção crónica pelo VHD e replicação viral contínua, com experiência de interferão, que tinham uma contraindicação ao interferão, ou eram cirróticos, foram aleatorizados para receberem bulevirtida 2 mg + TDF (N=28) ou apenas TDF (N=28) durante 24 semanas. Na Semana 24, 21% dos doentes no grupo de bulevirtida 2 mg + TDF alcançaram uma resposta combinada, 54% alcançaram ARN do VHD indetetável (definido como < limite de deteção [LOD], onde LOD foi 14 UI/ml) ou uma diminuição $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml e, 43% alcançaram a normalização da ALT. Na Semana 24, nenhum dos doentes no grupo de TDF alcançou uma resposta combinada, 4% alcançaram ARN do VHD indetetável ou diminuição do ARN do VHD $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml e 7% alcançaram a normalização da ALT (ALT normal foi definida como ≤ 31 U/l para os doentes do sexo feminino e ≤ 41 U/l para os doentes do sexo masculino).

Estudo MYR203

No Estudo MYR203, 15 doentes no total foram tratados com bulevirtida 2 mg por dia durante 48 semanas. Neste conjunto de dados limitado, os perfis de eficácia e segurança não foram substancialmente diferentes dos perfis dos doentes tratados durante 24 semanas. Dois doentes desenvolveram reativação viral, possivelmente relacionada com a não adesão à medicação.

Imunogenicidade

A bulevirtida tem o potencial de induzir anticorpos antifármacos (ADA), conforme detetado nos estudos clínicos que utilizam um ensaio imunoabsorvente ligado às enzimas (ELISA). Nos Estudos MYR203 e MYR301, um total de 64 doentes tratados com monoterapia de bulevirtida 2 mg durante 48 semanas foram elegíveis para avaliação da prevalência de ADA; 18 destes doentes (28,1%) revelaram prevalência positiva de ADA, dos quais 3 (4,7%) eram ADA positivos na avaliação inicial.

Não há evidências de que a farmacocinética, a segurança ou a eficácia de bulevirtida tenham sofrido alterações nestes doentes.

População pediátrica

Ver secções 4.2 e 5.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da bulevirtida foram caracterizadas após a administração intravenosa e subcutânea. A exposição à bulevirtida aumentou desproporcionalmente, enquanto a depuração e o volume de distribuição aparentes diminuíram, com doses mais elevadas.

Distribuição

O volume estimado de distribuição é inferior à quantidade total de água no organismo. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* é elevada, com > 99 % de bulevirtida ligada às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

Não foi realizado qualquer estudo de biotransformação para a bulevirtida. A bulevirtida é um péptido linear composto por L-aminoácidos, prevendo-se que seja degradada em péptidos mais pequenos e aminoácidos individuais. Não são esperados metabolitos ativos.

Com base nos resultados dos estudos de interação *in vitro*, a bulevirtida não inibiu os seguintes CYP: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4.

Não foi observada qualquer indução *in vitro* do CYP1A2, do CYP2B6 ou do CYP3A4.

Com base nos estudos *in vitro*, não se prevê qualquer interação clinicamente relevante para os transportadores de efluxo (MDR1, BCRP, BSEP, MATE1 e MATE2K) nem para os transportadores de captação (OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1 e OCT2) mais frequentes. Foi identificada uma interação *in vitro* específica com os polipéptidos transportadores de aniões orgânicos, OATP1B1 e OATP1B3, com valores de CI_{50} de 0,5 e 8,7 μ M, respetivamente.

Eliminação

Não foi detetada qualquer excreção de bulevirtida na urina em voluntários saudáveis. A eliminação através da ligação ao alvo (NTCP) é assumida como a principal via de eliminação. Tanto a distribuição como a eliminação após doses múltiplas foram inferiores aos valores estimados após a primeira dose. As razões de acumulação para a dose de 2 mg no que respeita à $C_{m\acute{a}x}$ e à AUC foram cerca de 2 vezes. Presume-se que o estado estacionário seja atingido nas primeiras semanas de administração. Depois de alcançar as concentrações máximas, os níveis plasmáticos diminuíram com um $t_{1/2}$ de 4–7 horas.

Outras populações especiais

Compromisso renal

Não foram efetuados estudos com a bulevirtida em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram efetuados estudos com a bulevirtida em doentes com compromisso hepático moderado e grave.

Idosos

Não existem dados disponíveis em doentes com idade superior a 65 anos.

População pediátrica

A farmacocinética de bulevirtida em doentes pediátricos não foi avaliada num estudo clínico. As recomendações posológicas para doentes com idade igual ou superior a 3 anos e que pesam pelo menos 10 kg são baseadas numa correspondência da exposição entre a concentração de bulevirtida pediátrica e as concentrações observadas em adultos com infeção por VHD tratados com bulevirtida 2 mg uma vez por dia. Prevê-se que as exposições plasmáticas em estádio estacionário simuladas da posologia de bulevirtida baseada no peso (ver secção 4.2) uma vez por dia, administrada por injeção subcutânea, em doentes pediátricos, estejam dentro das exposições seguras e eficazes associadas a bulevirtida 2 mg uma vez por dia, administrada por injeção subcutânea, em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e de dose repetida, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade devido à natureza e ao mecanismo de ação do medicamento.

Foi concluído um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal (EDPP) em ratos que não revelou toxicidade relacionada com a bulevirtida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato de sódio anidro
Hidrogenocarbonato de sódio
Manitol
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após a reconstituição, foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 2 horas à temperatura ambiente (até 25 °C). Do ponto de vista microbiológico, é recomendada a utilização imediata do medicamento.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C). Para proteger da luz, manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor com rolha de borracha bromobutílica ou clorobutílica, selado com tampa destacável (alumínio com disco de plástico).

Embalagem de 30 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma utilização única e o excesso de medicamento não utilizado tem de ser eliminado de forma adequada. Devem ser fornecidos ao doente água estéril para preparações injetáveis, seringas (com as graduações necessárias de acordo com a dose a ser administrada), pontas de agulha e toalhetes embebidos em álcool.

Instruções de utilização

O frasco para injetáveis de bulevirtida deve ser retirado do frigorífico imediatamente antes da injeção, sendo necessário remover a tampa destacável azul. Deve ser selecionada uma seringa de utilização única e acoplada uma ponta da agulha à cabeça da seringa, para extrair 1 ml de água estéril para preparações injetáveis para a seringa. A agulha de injeção com a seringa que contém a água estéril para preparações injetáveis deve ser inserida no frasco para injetáveis de bulevirtida através da rolha de borracha. A água estéril no interior da seringa deverá então ser injetada para dentro do frasco para injetáveis contendo bulevirtida, que terá de ser agitado cuidadosamente até obter uma solução transparente. O conteúdo necessário para a dose a ser administrada proveniente do frasco para injetáveis de bulevirtida deve ser extraído de volta para a mesma seringa com a mesma ponta da agulha (ver tabela abaixo).

Volumes de dose necessários a serem extraídos para a administração de bulevirtida

| Dose de bulevirtida | Volume necessário de bulevirtida reconstituída a ser extraído |
|----------------------------|--|
| 1 mg | 0,5 ml |
| 1,5 mg | 0,75 ml |
| 2 mg | 1 ml |

Em seguida, a ponta da agulha deve ser retirada da seringa. Deve ser colocada uma ponta de agulha para injeção subcutânea nesta seringa e as bolhas de ar remanescentes devem ser removidas da seringa antes da injeção. Posteriormente, o conteúdo do frasco de bulevirtida será administrado por via subcutânea.

Eliminação do medicamento e dos componentes auxiliares

Todos os componentes/resíduos utilizados devem ser manuseados em conformidade com o regulamento atual.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1446/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2020

Data da última renovação: 17 de julho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.