

Monographie de produit
incluant les renseignements sur le médicament pour le patient

PrHEPCLUDEX®

Bulévirtide pour injection

Poudre pour solution, 2 mg de bulévirtide (sous forme de bulévirtide acétate)/flacon, injection
sous-cutanée

Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 7K2

Date d'approbation:
2025-08-08

www.gilead.ca/fr

Numéro de contrôle : 293441

Tableau des matières

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Tableau des matières	2
Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 Contre-indications	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	4
4 Posologie et administration	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 Surdose	7
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	7
7 Mises en garde et précautions	7
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Grossesse	8
7.1.2 Allaitement.....	8
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées.....	8
8 Effets indésirables	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	10
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	10
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	11
9 Interactions médicamenteuses	11
9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	11
9.4 Interactions médicament-médicament.....	12

9.5	Interactions médicament-aliment.....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	12
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	12
10	Pharmacologie clinique	12
10.1	Mode d'action	12
10.2	Pharmacodynamie.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	13
10.4	Immunogénicité	14
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	14
Partie 2 : Renseignements scientifiques		15
13	Renseignements pharmaceutiques	15
14	Études cliniques	15
14.1	Études cliniques par indication	15
15	Microbiologie	19
16	Toxicologie non clinique	19
Renseignements sur le médicament pour le patient		21
Instructions d'utilisation : guide d'injection étape par étape pour les patients/aidants		26

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

HEPCLUDEX (bulévirtide) est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez l'adulte présentant une maladie hépatique compensée.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas fait l'objet des études cliniques sur HEPCLUDEX. Il est donc impossible de déterminer s'ils réagissent différemment des patients plus jeunes.

2 Contre-indications

HEPCLUDEX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#)

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

- Des exacerbations aiguës sévères de l'infection par le VHD et le virus de l'hépatite B (VHB) peuvent survenir après l'arrêt de HEPCLUDEX. En cas d'arrêt du traitement de HEPCLUDEX, un suivi clinique et biologique des patients doit être réalisé pendant au moins plusieurs mois afin de surveiller étroitement leur fonction hépatique. Dans certains cas, la reprise du traitement antiviral peut être justifiée (voir la section 7 [Mises en garde et précautions](#)).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Les professionnels de la santé doivent former les patients ou les aidants à la technique appropriée de reconstitution de HEPCLUDEX avec de l'eau stérile pour injection et d'auto-injection en sous-cutané à l'aide d'une seringue. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de détecter toute présence de particules ou de décoloration avant l'administration.

Demander au patient ou à l'aidant de lire les instructions d'utilisation (contenu dans la section « Renseignements sur le médicament pour le patient ») au moment où il reçoit une prescription de HEPCLUDEX et au besoin pendant l'administration de HEPCLUDEX. Insister sur les instructions suivantes auprès du patient ou de l'aidant :

- HEPCLUDEX doit être conservé au réfrigérateur avant la préparation et l'administration.
- HEPCLUDEX doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection avant l'administration.
- L'eau stérile pour injection, la seringue et les aiguilles à utiliser pour la préparation et l'injection sont fournies séparément de HEPCLUDEX; l'ensemble du matériel doit être conservé hors de la portée des enfants.
- HEPCLUDEX doit être administré par injection sous-cutanée. Ne pas administrer par une autre voie (voir la section.3 [Reconstitution](#) et 4.4 [Administration](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de HEPCLUDEX chez l'adulte est de 2 mg une fois par jour administrés par injection sous-cutanée.

La durée optimale du traitement n'est pas connue. Le traitement doit être poursuivi tant qu'il est associé à un bénéfice clinique.

Chez tous les patients, l'infection sous-jacente par le VHB doit être prise en charge simultanément selon les besoins cliniques. Les taux d'ADN du VHB doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par HEPCLUDEX.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de HEPCLUDEX chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. L'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées

Aucune donnée ne permet de formuler une recommandation posologique pour les patients âgés de plus de 65 ans.

Atteinte de la fonction rénale

Aucune étude évaluant l'innocuité et l'efficacité de HEPCLUDEX chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale n'a été menée. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique (PK) de la population et des données cliniques, aucun ajustement posologique de HEPCLUDEX n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte légère de la fonction rénale (clairance de la créatinine [CrCl] ≥ 60 et < 90 ml/min). Aucune donnée ne permet de formuler une recommandation posologique pour les patients présentant CrCl < 60 ml/min.

L'administration de HEPCLUDEX est associée à une élévation des acides biliaires dans le sang, qui peut être améliorée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale en raison de l'élimination par les reins des acides biliaires. La surveillance des patients présentant une atteinte de la fonction rénale et recevant HEPCLUDEX est recommandée.

Atteinte de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique de HEPCLUDEX n'est nécessaire chez les patients atteints d'une déficience hépatique légère (score Child-Pugh A). Aucune étude évaluant l'innocuité et l'efficacité de HEPCLUDEX chez les patients présentant une déficience hépatique classifiée Child-Pugh B ou C ou une maladie hépatique décompensée n'a été menée. Par conséquent, aucune donnée disponible ne permet de formuler une recommandation posologique pour ces patients.

4.3 Reconstitution

Insister sur les instructions suivantes auprès du patient ou de l'aidant :

Instructions de reconstitution

- Reconstituer de manière aseptique la poudre lyophilisée HEPCLUDEX en ajoutant 1 ml d'eau stérile pour injection dans le flacon de HEPCLUDEX. La concentration obtenue sera de 2 mg / ml.
- Remuer le flacon ou le faire rouler doucement entre ses mains pour dissoudre la poudre. La dissolution complète peut prendre jusqu'à 3 minutes.
- Une fois complètement dissous, HEPCLUDEX doit être limpide et ne doit pas mousser. Si la solution de HEPCLUDEX semble mousseuse, laisser la poudre se dissoudre pendant plus longtemps.
- S'il y a des bulles dans la solution, tapoter doucement le flacon jusqu'à ce qu'elles disparaissent.
- S'il y a des particules dans la solution une fois la poudre complètement dissoute (après environ 5 minutes), ne pas utiliser ce flacon de solution.
- Utiliser immédiatement le produit reconstitué. Ne pas placer au réfrigérateur.

4.4 Administration

Insister sur les instructions suivantes auprès du patient ou de l'aidant :

Instructions d'administration

- Administrer par injection sous-cutanée dans le haut de la cuisse, le bas de l'abdomen ou l'arrière du haut du bras (uniquement si l'injection est effectuée par un aidant).
- Changer fréquemment le site d'injection pour minimiser les réactions potentielles au site d'injection.

IMPORTANT :

- Ne pas réutiliser les flacons, la seringue, les aiguilles ou le restant d'eau stérile pour injection.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, cette dose doit être prise dès que possible le jour même. Cependant, si l'heure d'injection de la dose suivante est proche, omettre la dose oubliée et suivre le schéma posologique habituel. Ne pas doubler les doses.

5 Surdose

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Poudre pour solution, 2 mg / flacon (2 mg/ml après reconstitution)	Mannitol, carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium; peut inclure de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH

Chaque flacon monodose de 2 mg contient une poudre lyophilisée stérile sans agent conservateur qui doit être reconstituée avec 1 ml d'eau stérile pour injection. La poudre est de couleur blanche à blanc cassé. Après reconstitution, chaque flacon contient du bulévirtide acétate équivalent à 2 mg de bulévirtide avec un pH de 9,0 environ et une osmolalité de 300 mOsm/kg environ.

Conditionnement dans un flacon en verre transparent de type 1, avec un bouchon en élastomère et une capsule amovible en aluminium.

7 Mises en garde et précautions

Voir l'[encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

Le traitement par HEPCLUDEX doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite virale.

Les professionnels de la santé doivent former les patients ou les aidants à la technique appropriée de reconstitution ou d'administration de HEPCLUDEX (voir la section 4.1 [Considérations posologiques](#), 4.3 [Reconstitution](#) et 4.4 [Administration](#)).

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

Aucune donnée n'est disponible sur les patients co-infectés par le VHC. Les données disponibles sur les patients co-infectés par le VIH sont limitées.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée concernant les effets d'HEPCLUDEX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'informer les patients que des étourdissements ont été signalés sous traitement par HEPCLUDEX.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

Des exacerbations aiguës sévères de l'infection par le VHD et le VHB peuvent survenir après l'arrêt de HEPCLUDEX. En cas d'arrêt du traitement de HEPCLUDEX, un suivi clinique et biologique des patients doit être réalisé pendant au moins plusieurs mois afin de surveiller étroitement leur fonction hépatique. Dans certains cas, la reprise du traitement antiviral peut être justifiée.

Génotype du VHD et du VHB

Le génotype prédominant du VHB/VHD isolé chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHD dans les études cliniques était le VHB-D/VHD-1, présent chez 84,6 % des patients. Les données cliniques concernant les génotypes plus rares du VHB et du VHD sont limitées. Il n'est donc pas certain que le génotype du VHB ou du VHD influe sur la réponse clinique au HEPCLUDEX.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée avec HEPCLUDEX chez la femme enceinte. HEPCLUDEX ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice éventuel justifie le risque potentiel pour le fœtus. Dans des études non cliniques de toxicité reproductive, le bulévirtide n'a démontré aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal lorsqu'il est administré à des rats et des lapins en gestation à des expositions systémiques (ASC) 12 et 124 fois supérieures à l'exposition chez l'humain, à la dose recommandée chez l'humain.

7.1.2 Allaitement

On ignore si HEPCLUDEX est excrété dans le lait maternel. Aucune mesure de bulévirtide dans le plasma des ratons ou dans le lait des femelles allaitantes n'a été effectuée dans des études non cliniques sur le développement prénatal et postnatal menées sur les rats. Cependant, en raison de sa forte fixation protéique, de son tropisme hépatique et de sa spécificité élevée pour le polypeptide cotransporteur de taurocholate de sodium (NTCP), il est peu probable que le bulévirtide soit excrété dans le lait.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas fait l'objet d'études cliniques sur HEPCLUDEX. Il est donc impossible de déterminer s'ils réagissent différemment des patients plus jeunes.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'HEPCLUDEX pour le traitement de l'infection chronique par le VHD chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée a été principalement évaluée dans le cadre d'un essai de phase III randomisé et ouvert (MYR301) auquel ont participé 49 patients dans le groupe HEPCLUDEX 2 mg et 51 patients dans un groupe de traitement différé (contrôle). Le profil d'innocuité est complété par trois études de phase II (MYR202, MYR203 et MYR204) auxquelles ont collectivement participé 382 patients atteints d'une infection chronique par le VHD. Dans l'ensemble de ces études, 43 patients ont reçu HEPCLUDEX 2 mg en monothérapie par VHD et 65 patients ont reçu HEPCLUDEX 2 mg avec de l'interféron α -2a pégylé (Peg-IFN α).

Dans l'analyse de la semaine 48 de l'étude MYR301, 2 des 49 patients (4,1 %) du groupe traité par HEPCLUDEX 2 mg ont présenté des événements indésirables graves (EIG), contre 1 des 51 patients (2,0 %) du groupe témoin; aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au HEPCLUDEX. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez plus de 10 % des patients et à une fréquence plus élevée dans le groupe traité par HEPCLUDEX 2 mg par rapport au groupe témoin à la semaine 48 étaient les suivants : céphalées, fatigue, prurit, éosinophilie et réactions au site d'injection. Jusqu'à la semaine 48, aucun effet indésirable n'a conduit à un arrêt prématuré du HEPCLUDEX ou à un décès.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le tableau 2 décrit les effets indésirables (tous grades) qui ont été rapportés chez ≥ 3 % des patients traités par HEPCLUDEX 2 mg dans l'étude MYR301, et à une fréquence plus élevée dans le groupe HEPCLUDEX 2 mg par rapport au groupe témoin; les fréquences sont basées sur les effets indésirables observés à la semaine 48.

Tableau 2. Effets indésirables (tous grades) signalés chez ≥ 3 %^a des patients atteints d'une hépatite delta chronique (HDC) et d'une maladie hépatique compensée dans l'étude MYR301 (analyse à la semaine 48)

	Traitement différé (contrôle) ^{ab} (N=51)	HEPCLUDEX 2 mg (N=6449)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	2 (3,9 %)	3 (6,1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Réactions au site d'injection ^c	0 %	9 (18,4 %)
Fatigue	1 (2,0 %)	5 (10,2 %)

	Traitement différé (contrôle) ^{ab} (N=51)	HEPCLUDEX 2 mg (N=6449)
Affections du système nerveux		
Céphalées	0 %	9 (18,4 %)
Étourdissements	0 %	2 (4,1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	0 %	6 (12,2 %)

- Les fréquences des effets indésirables sont basées sur tous les effets indésirables apparus au cours du traitement, indépendamment du lien de causalité.
- Patients ayant reçu un traitement différé dans l'étude MYR301.
- Terme collectif comprenant la réaction au site d'injection, l'érythème au site d'injection, la douleur au site d'injection, le prurit au site d'injection, l'éruption au site d'injection, l'hématome au site d'injection et le gonflement au site d'injection.

Le profil de sécurité d'HEPCLUDEX 2 mg dans l'étude de phase II MYR202 et l'étude de phase II MYR203, dans lesquelles 28 et 15 participants ont reçu HEPCLUDEX 2 mg pendant 24 semaines et 48 semaines, respectivement, était généralement cohérent avec celui observé dans l'étude MYR301 jusqu'à la semaine 48.

Dans l'étude MYR301, le profil de sécurité d'HEPCLUDEX 2 mg administré jusqu'à 144 semaines de traitement était cohérent avec celui observé dans l'analyse de la semaine 48.

Dans les études de phase II MYR203 et MYR204, après que 65 patients ont reçu HEPCLUDEX 2 mg en association avec Peg-IFN α pendant 48 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) chez les participants recevant HEPCLUDEX 2 mg + Peg-IFN α comprenaient des cytopénies (leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie, lymphopénie, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de plaquettes), augmentation des acides biliaires, syndrome grippal, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase, fièvre, asthénie et réactions au site d'injection, conformément au profil de sécurité des composants individuels (HEPCLUDEX 2 mg et Peg-IFN α).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été relevé pour HEPCLUDEX.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Augmentation des éosinophiles

Une augmentation de la numération des éosinophiles a été fréquemment observée chez les patients recevant HEPCLUDEX 2 mg. Il n'y a eu aucune séquelle clinique associée, aucun effet indésirable hépatique ni aucune anomalie significative du bilan hépatique. Pour les participants ayant présenté des événements indésirables d'éosinophilie au cours du traitement, la numération maximale des éosinophiles absolue après l'inclusion variait de $0,91 \times 10^9/l$ à $1,53 \times 10^9/l$; tous étaient de grade 1.

Augmentation des sels biliaires totaux

Une élévation asymptomatique des sels biliaires, associée au mode d'action de HEPCLUDEX, a été très fréquemment observée dans les études cliniques sur HEPCLUDEX 2 mg.

L'augmentation des sels biliaires s'est résolue à l'arrêt de HEPCLUDEX. Le changement moyen (T1, T3) par rapport aux valeurs initiales des concentrations de sels biliaires à la semaine 48 était de +5,5 µmol/l (-3,5, 16,5 µmol/l) et, à la semaine 144, de +2,7 µmol/l (-3,8, 12,0 µmol/l).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des effets indésirables constatés lors des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été relevés après la mise en marché de HEPCLUDEX. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement par une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Hypersensibilité, y compris réaction anaphylactique.

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le bulévirtide agit comme un inhibiteur du NTCP. *In vitro*, il a été démontré que certains médicaments peuvent inhiber le NTCP ciblé par le bulévirtide. L'administration concomitante de tels médicaments (par exemple, sulfasalazine, irbésartan, ézétimibe, ritonavir, simvastatine et ciclosporine A) n'est pas recommandée.

Par mesure de précaution, une surveillance clinique étroite est justifiée lorsque des substrats du NTCP sont administrés en même temps que le bulévirtide. Dans la mesure du possible, l'administration concomitante de ces substrats doit être évitée.

Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses de la PK menée auprès de volontaires sains, le bulévirtide n'a pas eu d'effet notable sur la PK du FTD, un médicament pouvant être administré concomitamment pour le traitement de l'infection par le VHB.

Dans les études cliniques sur les interactions médicamenteuses de la PK menées auprès de volontaires sains, le bulévirtide seul n'a pas eu d'effet sur la PK du midazolam (substrat du CYP3A4). Toutefois, une augmentation approximative de 40 % de l'exposition au midazolam a été observée en cas d'administration en association avec le bulévirtide et le ténofovir, alors qu'elle n'avait pas été observée en cas d'administration de ténofovir seul. Par mesure de précaution, une surveillance clinique étroite est justifiée lorsque le bulévirtide est administré en même temps que le ténofovir et des médicaments à index thérapeutique étroit sensibles aux substrats du CYP3A4 (par exemple, la ciclosporine, la carbamazépine, le sirolimus et le tacrolimus).

Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses de la PK menée auprès de volontaires sains, l'effet du bulévirtide sur la PK de la pravastatine (substrat de l'OATP1B1/3 et du NTCP) a été minime, tout comme l'effet de la pravastatine sur la PK du bulévirtide.

9.4 Interactions médicament-médicament

Des études *in vitro* ont montré qu'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). *In vitro*, le bulévirtide a inhibé les polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3, avec des valeurs de CI_{50} de 0,5 et 8,7 μM respectivement. Dans les études cliniques, à la dose recommandée de 2 mg de bulévirtide, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre atteignaient 26 nM, et aucune interaction cliniquement significative n'est donc attendue avec les OATP1B1 et OATP1B3. Des études *in vitro* ont montré que le bulévirtide n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Aucune induction *in vitro* des enzymes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 par le bulévirtide n'a été observée.

Le bulévirtide administré à raison de 10 mg une fois par jour (administré en deux doses consécutives de 5 mg) à 12 volontaires sains n'a pas eu d'effet sur la PK du FTD dans le cadre d'une étude portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses.

Le bulévirtide administré à raison de 5 mg deux fois par jour à 19 volontaires sains n'a pas eu d'effet sur la PK du midazolam (substrat test du CYP3A4). Le bulévirtide administré à raison de 10 mg une fois par jour (administré en deux injections consécutives de 5 mg) en association avec le ténofovir une fois par jour (245 mg) à 12 volontaires sains a augmenté l'exposition au midazolam $ASUC_{2-4}$ d'environ 40 % comparé au midazolam seul.

Le bulévirtide administré à 5 mg deux fois par jour à 19 volontaires en santé a entraîné une augmentation de 32 % de la C_{max} et de l'ASC de la pravastatine (substrat de l'OATP1B1/3 et du NTCP) administrée en doses uniques de 40 mg dans une étude clinique portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses. Cette interaction médicamenteuse n'est pas considérée comme cliniquement significative.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le bulévirtide est un lipopeptide synthétique composé de 47 acides aminés, avec une terminaison N-terminale myristoylée, dérivé de la protéine L du VHB, qui agit comme un inhibiteur d'entrée puissant et sélectif du VHD. Le bulévirtide bloque l'entrée du VHB et du VHD dans les hépatocytes en se liant au NTCP, un récepteur d'entrée essentiel au VHB et au VHD, et en l'inactivant.

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur l'électrocardiogramme

Les données cliniques et non cliniques actuelles ne suggèrent pas de risque d'allongement de l'intervalle QT, bien que celui-ci n'ait pas été pleinement évalué chez l'humain.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés PK du bulévirtide ont été caractérisées après administration intraveineuse et sous-cutanée. L'exposition au bulévirtide a augmenté de façon plus que proportionnelle avec l'augmentation des doses (plage de doses : 300 mcg à 20 mg par voie intraveineuse; 800 mcg à 10 mg par voie sous-cutanée). Après 14 jours de traitement, les taux d'accumulation pour la dose recommandée de 2 mg avaient à peu près doublé tant pour la C_{max} que pour l' ASC_{0-24h} . Sur la base des résultats cliniques et de l'analyse PK, aucun lien n'a pu être établi entre la présence d'ADA et la PK du bulévirtide. Les paramètres PK du bulévirtide à l'état d'équilibre dans l'étude MYR301 (basés sur l'analyse PK/de la pharmacodynamie (PD) de la population) sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Paramètres PK du bulévirtide à l'état d'équilibre après l'administration sous-cutanée de HEPCLUDEX 2 mg chez des adultes infectés par le VHD^a

Paramètre ^b	Moyenne géométrique (intervalle de confiance de 90 %)
C_{max} (ng/ml)	22,1 (19,2 – 25,5) Min : 5,13; Max : 78,2
ASC_{0-24h} (h•ng/ml)	180 (162 – 201) Min : 67,4; Max : 507

a. Établis à partir de simulations d'analyse PK/PD de la population pour générer des estimations d'exposition des patients participant à l'étude MYR301, N=49

Absorption

Après injection sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes entre 30 minutes et 3 heures.

La biodisponibilité absolue du bulévirtide après l'injection sous-cutanée de HEPCLUDEX 2 mg n'a pas été estimée. La biodisponibilité absolue après l'injection sous-cutanée de 5 mg et 10 mg de bulévirtide est estimée respectivement à 48 % et 57 %.

Distribution :

La fixation protéique *in vitro* est élevée, avec > 99 % du bulévirtide qui se lie aux protéines plasmatiques. Après l'injection sous-cutanée de doses multiples de HEPCLUDEX 2 mg, le volume de distribution apparent moyen était estimé à 133 l dans l'étude MYR203.

Métabolisme :

Aucune étude de biotransformation n'a été réalisée pour le bulévirtide. Le bulévirtide est un peptide linéaire constitué d'acides aminés L; il devrait être dégradé en acides aminés par des peptidases. Aucun métabolite actif n'est attendu.

Élimination

Chez des volontaires sains, aucune excrétion de bulévirtide dans les urines n'a été détectée. Après l'injection sous-cutanée de doses multiples de HEPCLUDEX 2 mg, la clairance

systémique totale apparente moyenne était estimée à 12,8 l/h dans l'étude MYR203. Après avoir atteint les concentrations maximales, les taux plasmatiques ont diminué avec un $t_{1/2}$ de 3 à 7 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Âge, sexe et origine ethnique** : D'après la modélisation PK/PD de la population, l'âge, le sexe ou l'origine ethnique n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique au bulévirtide. Cette analyse a été menée sur des patients âgés de 18 à 65 ans, parmi lesquels 67 % étaient masculins, 89 % étaient blancs et 8,9 % étaient asiatiques.
- **Personnes âgées** : La PK du bulévirtide n'a pas été évaluée chez les personnes âgées (65 ans et plus).
- **Insuffisance hépatique** : Une déficience hépatique légère (score Child-Pugh A) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la PK du bulévirtide. La PK du bulévirtide n'a pas été évaluée chez les patients présentant une déficience hépatique modérée et sévère (scores Child-Pugh B et C, respectivement).
- **Insuffisance rénale** : D'après la modélisation PK/PD de la population, une atteinte légère de la fonction rénale ($\text{ClCr} \geq 60$ et < 90 ml/min à l'inclusion) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la PK du bulévirtide. La PK du bulévirtide n'a pas été évaluée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale modérée et sévère ($\text{ClCr} < 60$ ml/min) ni chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, y compris les patients dialysés. La fixation protéique du bulévirtide étant supérieure à 99 %, il n'est pas attendu que l'exposition au bulévirtide change à la suite d'une dialyse.

10.4 Immunogénicité

Tous les peptides thérapeutiques, notamment HEPCLUDEX, sont susceptibles d'induire des anticorps antimédicament (AAM). La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence d'AAM entre les études ou avec d'autres produits peut être trompeuse. Dans les études cliniques du HEPCLUDEX, l'incidence de l'AAM a été mesurée en utilisant un dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA). Dans les études MYR203 et MYR301, un total de 64 patients traités par HEPCLUDEX 2 mg en monothérapie pendant 48 semaines ont été admissibles à une évaluation de la prévalence des AAM; 18 de ces patients (28,1 %) étaient positifs aux AAM, dont 3 (4,7 %) à l'inclusion. Il n'existe aucune donnée indiquant une altération de la PK du bulévirtide, ou de l'innocuité ou de l'efficacité d'HEPCLUDEX chez ces patients.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver les flacons dans leur emballage extérieur afin de les protéger de la lumière. Avant reconstitution, le produit doit être conservé au réfrigérateur (2 °C-8 °C).

Après reconstitution, la stabilité physicochimique 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.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément à la réglementation en vigueur.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

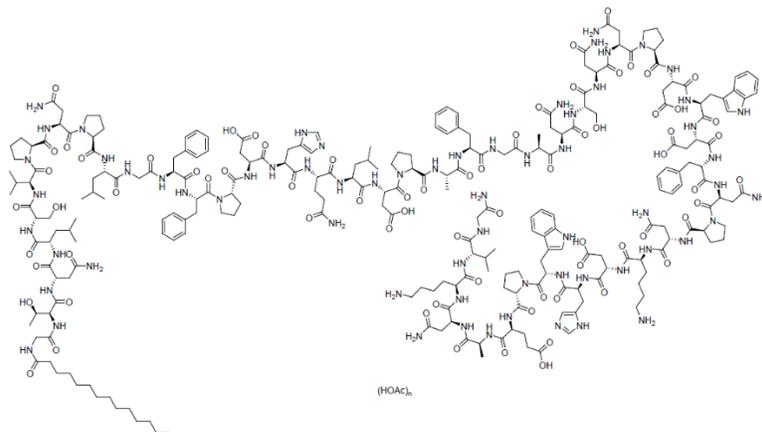
Nom propre : bulévirtide acétate (DCI)

Nom chimique : *N*-tétradécanoylglycyl-L-thréonyl-L-asparaginyll-L-leucyl-L-séryl-L-valyl-L-prolyl-L-asparaginyll-L-prolyl-L-leucylglycyl-L-phénylalanyl-L-phénylalanyl-L-prolyl-L-aspartyl-L-histidyl-L-glutaminyll-L-leucyl-L-aspartyl-L-prolyl-L-alanyl-L-phénylalanylglycyl-L-alanyl-L-asparaginyll-L-séryl-L-asparaginyll-L-asparaginyll-L-prolyl-L-aspartyl-L-tryptophanyl-L-aspartyl-L-phénylalanyl-L-asparaginyll-L-prolyl-L-asparaginyll-L-lysyl-L-aspartyl-L-histidyl-L-tryptophanyl-L-prolyl-L-glutamyl-L-alanyl-L-asparaginyll-L-lysyl-L-valylglycinamide, sel d'acétate

Formule empirique : $C_{248}H_{355}N_{65}O_{72}$ (net, acétate exclu)

Poids de la formule : 5398,9 g/mol (masse moyenne, peptide net, acétate exclu)

Structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le bulévirtide acétate est une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : La solubilité du bulévirtide acétate dans de l'acide acétique 50 % (v/v) en solution aqueuse est de 1 mg/ml.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Patients atteints d'une hépatite delta chronique (HDC) et d'une maladie hépatique compensée

Étude pivot (étude MYR301)

L'efficacité du HEPCLUDEX 2 mg pour la HDC chez des patients présentant une maladie hépatique compensée a été principalement évaluée dans le cadre d'une étude de phase III randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles, MYR301. Dans l'étude MYR301, 100 des 150 patients présentant une HDC ont été randomisés pour recevoir un traitement

immédiat par HEPCLUDEX 2 mg une fois par jour (N = 49) ou un traitement (10 mg/jour) différé pendant 48 semaines (N = 51). La randomisation était stratifiée sur la présence ou l'absence d'une cirrhose compensée. La proportion de patients obtenant une réponse combinée à la semaine 48 constituait le critère d'évaluation principal. La réponse combinée a été définie comme un ARN-VHD indétectable ou une diminution de l'ARN-VHD $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml par rapport à la valeur initiale et la normalisation des ALAT. Le principal critère d'évaluation secondaire était la proportion de patients présentant un ARN-VHD indétectable à la semaine 48.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants : HDC (≥ 6 mois avant la sélection) et résultats d'amplification en chaîne par polymérase positive pour l'ARN-VHD sérique/plasmatisque, avec ou sans cirrhose du foie; ALAT élevées (> 1 à $< 10 \times$ LSN); score Child-Pugh ≤ 7 points; sérum-albumine > 28 g/l; clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min (formule de Cockcroft et Gault); et bilirubine totale $< 34,2$ μ mol/l à la sélection. Les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée, actuelle ou survenue au cours des 2 dernières années, ont été exclus. L'inclusion de patients présentant une co-infection contrôlée par le VIH a été autorisée. Les 100 patients présentaient tous une hépatite delta de génotype 1.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les groupes à traitement immédiat et les groupes témoins. Au cours de l'étude (jusqu'à la semaine 48), 63 % de ces patients ont reçu un traitement concomitant conformément au protocole de soin recommandé pour leur infection sous-jacente par le VHB : les traitements concomitants les plus courants étaient les produits contenant du FTD ou du ténofovir alafénamide (49 %) et de l'entécavir (14 %).

Le résumé de la conception de l'essai, des données démographiques et des caractéristiques à l'inclusion des patients participant à l'étude MYR301 sont indiquées dans le Tableau 4 et le Tableau 5.

Tableau 4. Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques MYR301

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
MYR301	Étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles	Traitement différé pendant 48 semaines suivi de HEPCLUDEX 10 mg/jour par voie sous-cutanée pendant 96 semaines (suivi de 96 semaines)	51	41 ans (tranche : 27 à 61)	26 hommes, 25 femmes
		HEPCLUDEX 2 mg/jour par voie sous-cutanée pendant 144 semaines (suivi de 96 semaines)	49	44 ans (tranche : 19 à 62)	30 hommes, 19 femmes

Tableau 5. Récapitulatif des données démographiques et des caractéristiques à l'inclusion pour l'étude MYR301

	Traitement différé (contrôle) (N=51)	HEPCLUDEX 2 mg (N=49)
Caractéristiques démographiques		
Origine ethnique		
Asiatique	11 (21,6 %)	8 (16,3 %)
Noir ou Afro-Américain	0	0
Blanc	40 (78,4 %)	41 (83,7 %)
Indice de masse corporelle (kg/m²)		
Moyenne (ET)	25,26 (3,863)	24,40 (3,086)
Caractéristiques de la maladie à l'inclusion		
Traitement par IFN antérieur		
Non	22 (43,1 %)	23 (46,9 %)
Oui	29 (56,9 %)	26 (53,1 %)
Statut cirrhotique à la randomisation		
Présence	24 (47,1 %)	23 (46,9 %)
Absence	27 (52,9 %)	26 (53,1 %)
ALAT (U/l)		
Moyenne (ET)	102 (61,9)	108 (62,5)
ARN-VHD (log₁₀ UI/ml)		
Moyenne (ET)	5,08 (1,358)	5,10 (1,194)
ARN-VHB (log₁₀ UI/ml)		
Moyenne (ET)	0,89 (0,989)	1,30 (1,292)

Indice de masse corporelle (kg/m²) = [poids (kg)/taille (cm)²] x 10 000

La valeur initiale était la dernière valeur disponible collectée au moment ou avant la première dose de HEPCLUDEX pour le groupe HEPCLUDEX 2 mg, et la dernière valeur disponible collectée avant ou lors de la randomisation pour le groupe témoin.

Le Tableau 6 présente les résultats virologiques et biochimiques de l'étude MYR301 à la semaine 48.

Tableau 6. Étude MYR301 : Résultats virologiques (ARN-VHD) et biochimiques (ALAT) à la semaine 48 chez des patients présentant une HDC et une maladie hépatique compensée (ensemble d'analyse complet)

	Semaine 48 ^a		Différence entre HEPCLUDEX 2 mg et contrôle
	Traitement différé (contrôle) (N = 51) ^d	HEPCLUDEX 2 mg (N = 49)	
Réponse combinée (IC de 95 %)	2 % (0,0 % à 10,4 %)	45 % ^c (30,7 % à 59,8 %)	43 % IC de 96 % : (27,0,0 % à 58,5 %) Valeur P : < 0,0001
Normalisation des ALAT ^{be} (IC de 95 %)	12 % (4,4 % à 23,9 %)	51 % ^e (36,3 % à 65,6 %)	--
ARN-VHD indétectable (IC de 95 %) ^e	0 % (0,0 % à 7 %)	12 % (4,6 % à 24,8 %)	--

ALAT = alanine aminotransférase; IC = intervalle de confiance

- La dernière observation reportée (LOCF) était utilisée pour les valeurs manquantes si cela était dû à la COVID-19; dans les autres cas, les valeurs manquantes étaient considérées comme des échecs.
- La réponse combinée a été définie comme un ARN du VHD indétectable ou une diminution de l'ARN du VHD de $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml par rapport à l'inclusion et une normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT). L'indétectabilité est définie comme < la limite inférieure de quantification LLOQ (cible non détectée). La normalisation est définie comme une valeur d'ALAT dans la fourchette 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.
- La réponse combinée à la semaine 48 était cohérente dans tous les sous-groupes prédéfinis avec HEPCLUDEX 2 mg, y compris l'âge (≥ 45 ans vs < 45 ans), les ALAT à l'inclusion ($1,5 \times$ LSN vs $\leq 1,5 \times$ LSN), le statut cirrhotique à l'inclusion (présence ou absence). Il en était de même pour la réponse virale et la normalisation des ALAT séparément.
- Patients ayant reçu un traitement différé dans l'étude MYR301 (HEPCLUDEX 10 mg après 48 semaines).
- Aucune analyse pré-spécifiée n'a été prévue pour comparer HEPCLUDEX 2 mg au témoin pour les critères d'évaluation secondaires, à savoir l'indétectabilité de l'ARN du VHD et la normalisation des ALAT.

À la semaine 48, 73,5 % (IC de 95 % : 58,9 % à 85,1 %) des patients du groupe traité par HEPCLUDEX 2 mg (N = 49) présentaient une réponse virologique (diminution de l'ARN du VHD de $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml par rapport à la valeur initiale ou ARN du VHD indétectable), contre 3,9 % (IC de 95 % : 0,5 % à 13,5 %) dans le groupe témoin (N = 51). Les patients du groupe traité par HEPCLUDEX 2 mg ont également présenté une diminution de la rigidité hépatique par rapport aux valeurs initiales, avec une moyenne des moindres carrés (LS) de -3,06 kPA (IC de 95 % : -4,7 à -1,5), contre 0,87 kPA LS (IC de 95 % : -0,8 à 2,5) dans le groupe témoin.

Pour le critère principal de réponse combinée ainsi que pour les critères d'évaluation de l'ARN du VHD indétectable, de la réponse virologique, de la normalisation des ALAT et de la variation de la rigidité hépatique par rapport aux valeurs initiales, les patients du groupe traité par HEPCLUDEX 2 mg ont présenté des améliorations par rapport au groupe témoin à la semaine 48 et ont continué à s'améliorer jusqu'à la semaine 144.

Étude de phase II en appui (étude MYR203)

L'étude MYR203 était une étude de phase II, randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles, au cours de laquelle 15 des 90 patients présentant une HDC ont été randomisés pour

recevoir un traitement par HEPCLUDEX 2 mg une fois par jour pendant 48 semaines avec un suivi planifié de 24 semaines après la fin du traitement à la semaine 72. Elle incluait 11 hommes et 4 femmes, et les patients avaient un âge moyen (tranche) de 42 ans (de 26 à 62 ans). À la semaine 48, 53 % des patients avaient obtenu une réponse combinée (lors de l'analyse post-hoc); 13 % avaient obtenu un ARN-VHD indétectable (défini dans cette étude comme une valeur d'ARN-VHD inférieure au seuil inférieur de détection [< 10 UI/ml]).

15 Microbiologie

Activité antivirale en culture cellulaire

Le bulévirtide a induit une inhibition de l'infection par le VHD dans toutes les combinaisons de génotypes du VHB et du VHD testées *in vitro* dans un essai d'infection d'hépatocytes humains primaires. Les valeurs moyennes de CE_{50} pour le bulévirtide étaient comprises dans une plage allant de 0,21 à 0,68 nM pour le VHD avec enveloppes des génotypes (GT) A à H du VHB. Pour 137 isolats cliniques, le bulévirtide a montré des valeurs moyennes de CE_{50} de 0,40 nM, 0,45 nM et 0,70 nM contre les souches VHD-1 (n = 131), le VHD-5 (n = 5) et le VHD-6 (n = 1), respectivement. Les valeurs moyennes de CE_{50} contre les isolats cliniques avec enveloppes des GT A (n = 10), D (n = 122) et E (n = 5) du VHB étaient respectivement de 0,58 nM, 0,38 nM et 0,45 nM.

Résistance

Dans les études cliniques, les patients ayant présenté un échappement virologique (2 augmentations successives de l'ARN-VHD $\geq 1 \log_{10}$ UI/ml par rapport à la valeur la plus basse ou au moins 2 valeurs positives successives [$>$ Limite inférieure de quantification; $>$ LLOQ] de l'ARN-VHD en l'absence d'ARN-VHD détectable auparavant ($<$ LLOQ) à au moins 2 points temporels successifs) ou présentant une diminution de l'ARN-VHD $< 1 \log_{10}$ UI/ml répondaient aux critères de l'analyse de la résistance. Dans l'étude MYR301, dans le groupe HEPCLUDEX 2 mg, à la semaine 24, 7 patients ont présenté soit un échappement virologique (N = 1), soit une diminution de l'ARN-VHD $< 1 \log_{10}$ UI/ml (N = 6); à la semaine 48, 11 patients ont présenté soit un échappement virologique (N = 7), soit une diminution de l'ARN-VHD $< 1 \log_{10}$ UI/ml (N = 4); et, à la semaine 44 (fin du traitement), 11 patients ont présenté soit un échappement virologique (N = 10), soit une diminution de l'ARN-VHD $< 1 \log_{10}$ UI/ml. Dans les études de phase II MYR202 et MYR204, dans les groupes HEPCLUDEX 2 mg avec ou sans peg-IFN α , 15 patients ont présenté soit un échappement virologique (N = 11), soit une diminution de l'ARN-VHD $< 1 \log_{10}$ UI/ml (N = 4) à la fin du traitement (semaine 24 pour MYR202, semaine 96 pour MYR204).

Lorsque le séquençage des isolats cliniques issus de la population résistante était réussi, les substitutions d'acides aminés dans la séquence du bulévirtide du VHB ou dans la séquence HDAG du VHD n'ont pas été associées à une réduction de la sensibilité à HEPCLUDEX. Toutes les substitutions testées sont restées sensibles au bulévirtide *in vitro*. Quatre polymorphismes nucléotidiques simples dans la séquence NTCP ont été observés dans la population d'analyse de la résistance, mais aucun n'a été associé à une sensibilité réduite à HEPCLUDEX. Par conséquent, aucune résistance à HEPCLUDEX n'a été observée.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Les études de toxicité à dose unique et de toxicité à doses répétées n'ont révélé aucun risque particulier.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique du bulévirtide en raison de la nature et du mode d'action du produit.

Cancérogénicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène du bulévirtide en raison de la nature et du mode d'action du produit.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Les études sur la reproduction et le développement n'ont révélé aucun risque particulier.

Renseignements sur le médicament pour le patient

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrHEPCLUDEX®

Bulévirtide pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra HEPCLUDEX. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne vous diront pas tout sur ce médicament. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'HEPCLUDEX, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Mises en garde et précautions importantes

Votre hépatite pourrait s'aggraver après un arrêt du traitement par HEPCLUDEX :

L'arrêt du traitement par HEPCLUDEX pourrait aggraver les infections par le virus de l'hépatite Delta (VHD) et de l'hépatite B (VHB). N'arrêtez pas votre traitement par HEPCLUDEX, sauf si votre professionnel de la santé vous prescrit de le faire. L'arrêt du traitement peut réactiver l'infection et aggraver votre maladie. Si le professionnel de la santé n'arrête pas votre traitement par HEPCLUDEX, il surveillera étroitement votre foie pendant plusieurs mois par la suite. Il pourrait également vous prescrire la reprise de votre traitement.

Pour quoi HEPCLUDEX est-il utilisé?

HEPCLUDEX est utilisé chez l'adulte présentant une infection par le VHD à long terme avec une condition appelée maladie hépatique compensée.

HEPCLUDEX n'est pas approuvé pour une utilisation chez l'enfant et l'adolescent, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Comment HEPCLUDEX agit-il?

HEPCLUDEX empêche le VHD de pénétrer dans les cellules du foie. Il limite ainsi la propagation du VHD dans le foie et réduit l'inflammation.

Les ingrédients de HEPCLUDEX sont :

Ingrédient médicinal : bulévirtide (sous forme de bulévirtide acétate)

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, mannitol, carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, hydroxyde de sodium

HEPCLUDEX est disponible sous la forme posologique suivante :

- Poudre pour solution : 2 mg / flacon de bulévirtide (sous forme de bulévirtide acétate)

Ne prenez pas HEPCLUDEX si :

- Vous êtes allergique au bulévirtide
- Vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients de HEPCLUDEX ou à une partie du contenant

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre HEPCLUDEX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous êtes atteint d'une maladie hépatique décompensée, une maladie hépatique avancée par laquelle votre foie ne fonctionne pas correctement.
- Vous souffrez de problèmes hépatiques modérés à sévères.
- Vous avez des problèmes rénaux.
- Vous êtes atteint du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Vous êtes atteint du virus de l'hépatite C.

Autres mises en garde à connaître :**Grossesse**

HEPCLUDEX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité. En effet, on ne sait pas comment il peut affecter un enfant à naître. Avant de recevoir ce médicament, informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez de le devenir. Il décidera si vous devez recevoir HEPCLUDEX.

Allaitement

Informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si HEPCLUDEX passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre professionnel de la santé avant d'allaiter votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

HEPCLUDEX peut entraîner des étourdissements et une fatigue qui pourraient affecter votre capacité à conduire et à utiliser des machines en toute sécurité.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec HEPCLUDEX :

- Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, oxcarbazépine, eslicarbazépine, utilisés pour traiter les convulsions
- Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus, utilisés pour traiter les affections du système immunitaire
- Ézétimibe, simvastatine, rosuvastatine, utilisés pour traiter le cholestérol élevé
- Indométacine, utilisée pour traiter l'inflammation et la douleur
- Irbésartan, utilisé pour traiter la pression artérielle élevée
- Méthylprednisolone, utilisé pour traiter l'inflammation, les allergies ou l'asthme
- Midazolam, médicament pour le traitement de l'insomnie (incapacité à dormir) et pour l'anesthésie (pour éviter la douleur pendant la chirurgie)

- Nifédipine, utilisée pour traiter la pression artérielle élevée
- Prochlorpérazine, utilisée pour traiter la nausée et le vomissement et les troubles psychiatriques
- Ritonavir, utilisé pour traiter les infections par le VIH
- Rosiglitazone, utilisée pour traiter le diabète
- Sulfasalazine, utilisée pour traiter l'arthrite, la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn
- Warfarine, utilisée pour prévenir la coagulation

Comment prendre HEPCLUDEX?

- HEPCLUDEX vous sera prescrit et votre traitement sera supervisé par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des problèmes du foie causés par des virus.
- Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous montrera comment préparer et injecter HEPCLUDEX. La boîte de HEPCLUDEX contient les instructions d'utilisation, qui figurent également à la fin des Renseignements sur le médicament pour le patient. Les instructions d'utilisation sont un guide d'injection étape par étape pour les patients et les aidants. Lisez-les avant d'utiliser HEPCLUDEX et consultez-les au besoin par la suite. Prenez note en particulier des éléments suivants :
- Vous devez conserver HEPCLUDEX au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) avant de le préparer pour l'injection.
- Vous devez mélanger HEPCLUDEX avec de l'eau stérile pour injection avant de l'injecter.
- L'eau stérile pour injection, la seringue et les aiguilles nécessaires à la préparation et à l'injection de HEPCLUDEX sont tous fournis séparément.
- HEPCLUDEX ne doit être injecté que par voie sous-cutanée, c'est-à-dire sous la peau. Il ne doit pas être injecté par une autre voie.

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose habituelle est de 2 mg une fois par jour injectée sous la peau. Votre professionnel de la santé décidera de la durée pendant laquelle vous devrez continuer à utiliser HEPCLUDEX.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de HEPCLUDEX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible le jour même. Si vous n'avez pas pu prendre la dose oubliée le jour même, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez jamais une double dose pour compenser la dose oubliée.

Effets secondaires qui pourraient être associés à HEPCLUDEX :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir pendant votre traitement par HEPCLUDEX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Céphalées
- Démangeaisons
- Réactions au site d'injection pouvant inclure un gonflement, une rougeur, une irritation, une contusion, des démangeaisons, une éruption cutanée ou une douleur locale
- Étourdissements
- Nausées
- Lassitude
- Une augmentation du taux de sels biliaires dans le sang
- Une augmentation des globules blancs (éosinophiles)

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction allergique : essoufflement ou sibilances, difficultés à respirer ou à avaler, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, éruption cutanée ou urticarienne, sensation de perte de connaissance ou étourdissement, fréquence cardiaque rapide, nausée ou vomissement.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (canada.ca/drug-device-reporting) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. À conserver au réfrigérateur (2-8 °C).

Une fois mélangé avec de l'eau stérile pour injection, HEPCLUDEX doit être utilisé immédiatement.

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

Ne pas réutiliser les flacons, la seringue, les aiguilles ou le restant d'eau stérile pour injection.

Pour en savoir davantage au sujet de HEPCLUDEX :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada : ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)); le site Web du fabricant [www.gilead.ca], ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Date d'autorisation : 2025-08-08

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 7K2

HEPCLUDEX® est une marque de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2025 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.

e259704-GS-000

Instructions d'utilisation : guide d'injection étape par étape pour les patients / aidants

Vous devez lire la section « **Renseignements sur le médicament pour le patient** » avant d'utiliser HEPCLUDEX.

Avant le début de votre traitement à votre domicile, votre professionnel de la santé vous montrera comment préparer et injecter HEPCLUDEX. Ce guide explique comment préparer et injecter HEPCLUDEX. Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'aide ou d'information complémentaire, parlez à votre professionnel de la santé. Prenez le temps de soigneusement préparer et injecter HEPCLUDEX.

Si HEPCLUDEX vous a été prescrit, mais que vous n'êtes pas en mesure de vous faire les injections, ces instructions sont destinées à votre aidant, qui préparera HEPCLUDEX et vous l'injectera.

Vous aurez besoin des articles suivants, fournis séparément de HEPCLUDEX :

- Flacons d'eau stérile pour injection (appelée ci-après « eau stérile »)
- Seringues jetables
- Aiguilles longues (pour la préparation de HEPCLUDEX)
- Aiguilles courtes (pour l'injection de HEPCLUDEX)

Important! Ne pas réutiliser le flacon de HEPCLUDEX, la seringue, les aiguilles ni le restant d'eau stérile pour injection.

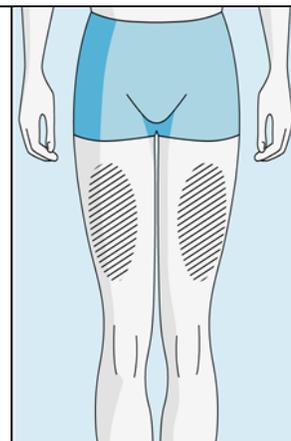
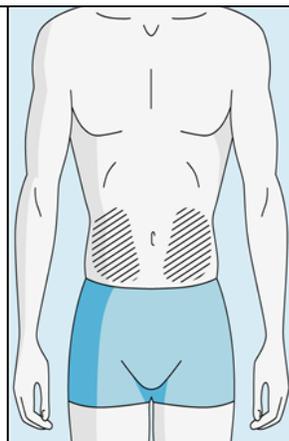
Sites d'injection

Abdomen

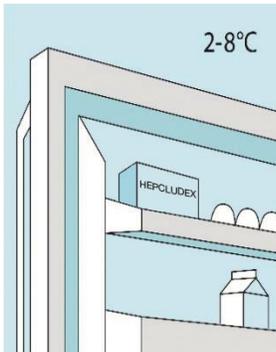
Haut des cuisses

Les zones à privilégier pour l'injection sont l'abdomen et le haut des cuisses, comme indiqué sur les images, ou (uniquement si l'injection est effectuée par un professionnel de la santé ou un aidant) l'injection peut également se faire dans l'arrière du haut du bras. Afin de réduire les réactions au site d'injection, vous devez changer régulièrement le site d'injection d'HEPCLUDEX.

N'injectez pas 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 bleu, un grain de beauté, une cicatrice chirurgicale, un tatouage ou une brûlure, ou au niveau d'une zone où vous présentez une réaction au site d'injection.



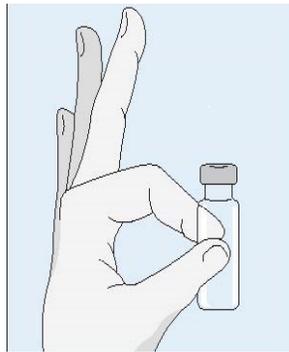
1. Avant l'injection



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 les doses

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 rien** en dehors du médicament, du matériel et de la zone autour du site d'injection.



1D

Nettoyer le 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 le mélange pour l'injection



2A

Prélever de l'eau stérile

Prenez la seringue. Fixez l'aiguille la plus longue (avec capuchon) 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.

Ouvrez le flacon d'eau stérile pour injection. Insérez l'aiguille dans le flacon d'eau et retournez doucement le flacon 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 lentement le piston vers l'arrière de façon à prélever 1 ml d'eau stérile dans la seringue. Retirez prudemment l'aiguille et la seringue du flacon.



2B

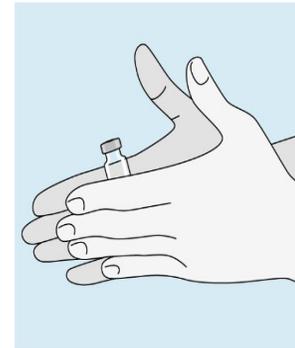
Injecter l'eau stérile dans la poudre

Tapotez doucement le flacon d'HEPCLUDEX pour détacher la poudre.

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

Injectez lentement l'eau stérile, de façon à ce qu'elle s'écoule le long de la paroi du flacon jusqu'à la poudre.

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



2C

Mélanger doucement la solution de HEPCLUDEX

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

Ensuite, remuez ou roulez 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 à se dissoudre.



2D

Attendre la dissolution complète de HEPCLUDEX

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

La dissolution peut prendre jusqu'à 3 minutes à partir du moment où vous avez tapoté le flacon.



2E

HEPCLUDEX est prêt pour l'injection

Lorsqu'elle est entièrement dissoute, la solution d'HEPCLUDEX doit être limpide.

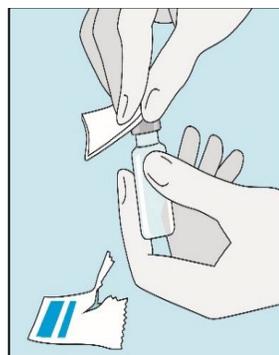
Important! Une fois complètement dissous, HEPCLUDEX doit être limpide et ne doit pas mousser.

Si la solution semble mousseuse ou jaunâtre, laissez la poudre 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 la poudre complètement dissoute, n'utilisez pas ce flacon. Communiquez avec le professionnel de la santé qui vous l'a délivré.

HEPCLUDEX dissous doit être utilisé immédiatement.



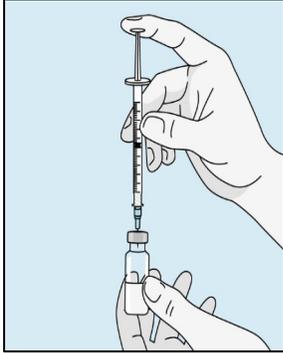
2F

Nettoyer le flacon

Nettoyez à nouveau le haut du flacon d'HEPCLUDEX avec une compresse alcoolisée neuve.

Laissez-le sécher à l'air libre.

3. Injecter une dose

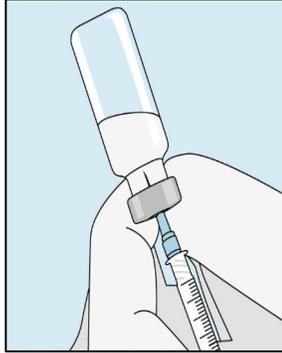


3A

Insérer l'aiguille dans le flacon

Prenez la seringue avec l'aiguille longue fixée.

Insérez l'aiguille dans le flacon d'HEPCLUDEX dissous.



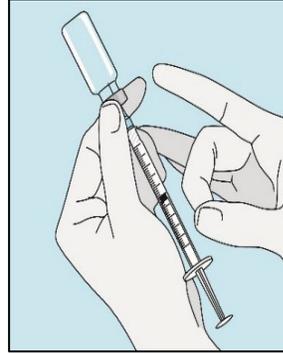
3B

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. Tirez lentement le piston pour prélever 1 ml d'HEPCLUDEX.

Pour être sûr de prélever 1 ml de HEPCLUDEX dans la seringue, vous devrez peut-être tirer le piston au-delà de la marque indiquant 1 ml.



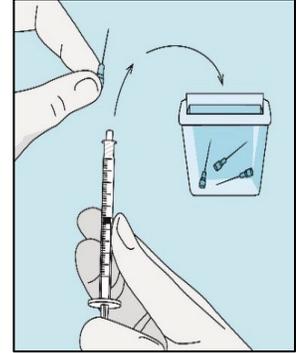
3C

Terminer la préparation

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

Retirez prudemment l'aiguille et la seringue du flacon.

Important! Mettez au rebut le flacon après utilisation, y compris tout restant de liquide non utilisé.

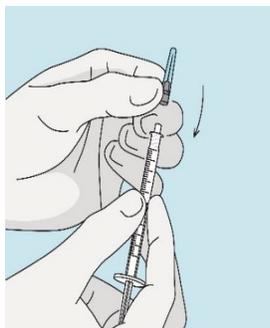


3D

Changer l'aiguille et la mettre au rebut

Retirez l'aiguille longue de la seringue et mettez-la au rebut 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 avec le capuchon sur la seringue.

Important! Assurez-vous que l'aiguille munie de son capuchon est bien fixée sur la seringue 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 où vous avez effectué la dernière injection.

Nettoyez le site d'injection à l'aide d'une compresse alcoolisée neuve.

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

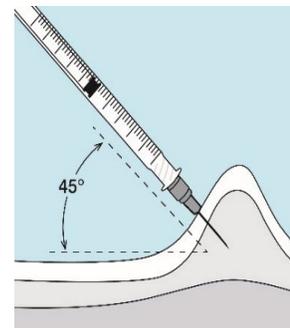
Important! Laissez sécher le site à l'air libre.



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 avec l'aiguille selon un angle de 45 degrés. La majeure partie de l'aiguille doit être insérée.

Poussez lentement le piston jusqu'au bout afin d'injecter HEPCLUDEX.

Retirez l'aiguille de la peau.

Retirez l'aiguille de la seringue. Mettez au rebut l'aiguille et la seringue de façon appropriée afin que personne ne puisse se blesser avec.