

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyjuvek 5×10^9 unități formatoare de plăci/ml suspensie și gel pentru gel

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Beremagene geperpavec este un vector de terapie genică bazat pe virusul herpes simplex de tip 1 (VHS-1) fără capacitate de replicare, care a fost modificat genetic pentru a exprima proteina collagen uman de tip VII (COL7) sub controlul promotorului citomegalovirusului uman (hCMV).

Beremagene geperpavec este produs în celule Vero prin tehnologia ADN-ului recombinant.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare flacon conține 1 ml volum extractibil de suspensie care conține beremagene geperpavec 5×10^9 unități formatoare de plăci (UFP).

După amestecarea a 1 ml de suspensie cu gelul, Vyjuvek conține 5×10^9 UFP în 2,5 ml. Volumul extractibil este de 2,0 ml (4×10^9 UFP).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie și gel pentru gel.

Suspensia este de culoare galben opalescent până la incoloră după decongelarea din starea de înghețare.

Gelul se prezintă ca un gel vâcos limpede după decongelarea din starea congelat.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vyjuvek este indicat pentru tratamentul *plăgilor la pacienții cu epidermoliză buloasă distrofică (EBD) cu una sau mai multe mutații la nivelul genei care codifică lanțul alfa 1 al collagenului de tip VII (COL7A1)*, începând de la naștere.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vyjuvek trebuie inițiat de profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu epidermoliză buloasă distrofică.

Doze

Vyjuvek se aplică la nivel cutanat pe plagă (plăgi), o dată pe săptămână, prin picături mici, formând un model asemănător unei grile cu ochiuri de aproximativ 1 cm pe 1 cm. Este posibil ca nu toate plăgile să poată fi tratate la fiecare vizită de tratament.

Doza maximă săptămânală totală recomandată la copii de la naștere până la vârsta de 3 ani este de 1 ml (2×10^9 UFP). Doza maximă săptămânală totală recomandată la copii cu vârsta peste 3 ani, la adolescenți și la adulți este de 2 ml (4×10^9 UFP).

Vyjuvek trebuie aplicat pe plăgi până când se închid, după care se selectează una sau mai multe plăgi noi pentru tratament. Dacă plăgile tratate anterior se redeschid, trebuie tratate cu prioritate prin tratament săptămânal. Dacă nu sunt prezente răni, Vyjuvek nu trebuie administrat.

Tabelul de mai jos oferă o referință privind doza în funcție de mărimea aproximativă a plăgii la copii, adolescenți și adulți.

Tabelul 1. Doza în funcție de suprafața plăgii

Suprafața plăgii (cm ²)*	Doză (UFP) ^a	Volum (ml)
< 20	$< 4 \times 10^8$	< 0,2
20 până la < 40	4×10^8 până la $< 8 \times 10^8$	0,2 până la < 0,4
40 până la 60	8×10^8 până la $< 1,2 \times 10^9$	0,4 până la < 0,6
60 până la < 200	$1,2 \times 10^9$ până la $< 4 \times 10^9$	0,6 până la < 2

UFP = unități formatoare de plăci.

a: doza maximă la copii cu vârsta sub 3 ani este de 1 ml (2×10^9 UFP).

Dacă se omite o doză, Vyjuvek trebuie administrat cât mai curând posibil, apoi trebuie reluată administrarea săptămânală.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani.

Mod de administrare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic (vezi pct. 4.4). În timpul preparării, administrării și eliminării trebuie luate măsurile de precauție corespunzătoare. La manipularea Vyjuvek trebuie purtat echipament individual de protecție (de exemplu, mănuși, mască și ochelari de protecție).

Femeile gravide nu trebuie să prepare sau să administreze Vyjuvek și trebuie să evite contactul direct cu plăgile tratate sau cu pansamente provenind de la plăgile tratate (vezi pct. 6.6).

Administrare

Numai pentru administrare cutanată pe plagă.

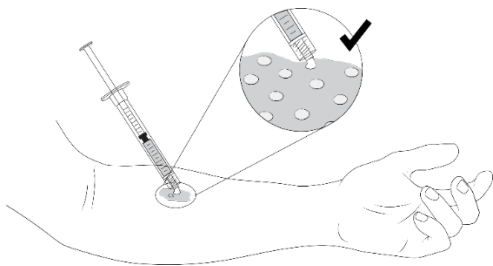
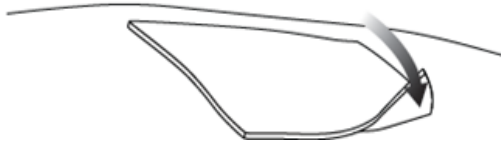
Înainte de administrarea cutanată, suspensia și gelul trebuie decongelate, iar suspensia trebuie amestecată în gel într-o unitate farmaceutică. Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, perioada de valabilitate după amestecare, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală, logistica și eliminarea Vyjuvek, vezi pct. 6.3 și 6.6.

Vyjuvek trebuie aplicat de un profesionist din domeniul sănătății, fie într-o unitate medico-sanitară (de exemplu, o clinică), fie la domiciliu. Vyjuvek poate fi aplicat și de pacienți sau îngrijitori instruiți,

dacă personalul medical consideră că acest lucru este adecvat.

Înainte de administrarea cutanată, plăgile trebuie curățate ușor, utilizându-se un produs care nu conține un agent virucid. Se îndepărtează medicamentele și unguentele din jurul plăgii și se curăță leziunea înainte de administrarea Vyjuvek, pentru a se asigura că acțiunea medicamentului nu este diminuată (vezi pct. 4.5).

Tabelul 2. Pași pentru administrare

Pasul 1. Înainte de aplicarea inițială, se amorsează seringă cu Vyjuvek prin tragerea pistonului în jos și împingerea lui în sus, astfel încât în vârful seringii să se formeze o picătură mică de Vyjuvek.	
Pasul 2. Se aplică picături mici de Vyjuvek pe plaga selectată, la distanță de aproximativ 1 cm pe 1 cm una de alta (lățimea unui vârf de deget), astfel încât doar picătura să atingă plaga. Numai gelul trebuie să intre în contact cu pielea. Vârful seringii nu trebuie să atingă pielea, pentru a preveni contaminarea gelului din seringă.	
Pasul 3. După ce Vyjuvek a fost administrat pe leziune, se aplică un pansament hidrofob. Pansamentul trebuie tăiat la o dimensiune puțin mai mare decât cea a plăgii, însă poate varia în funcție de preferința pacientului. După ce picăturile de Vyjuvek sunt acoperite cu pansamentul hidrofob, în interiorul plăgii se va forma un strat subțire și uniform de Vyjuvek.	
Pasul 4. Pansamentul standard trebuie tăiat la o dimensiune mai mare decât pansamentul hidrofob. Pansamentul standard va fi așezat peste pansamentul hidrofob, pentru a preveni răspândirea gelului în alte zone ale corpului sau la contactii apropiați.	

Pansamentul se lasă în această poziție aproximativ 24 de ore de la aplicarea Vyjuvek. După îndepărtarea pansamentelor cu Vyjuvek, pacientul poate continua tratamentul standard.

Administrarea Vyjuvek trebuie continuată săptămânal, până la închiderea plăgilor. Dacă plăgile tratate anterior se redeschid, Vyjuvek trebuie aplicat din nou. Dacă nu sunt prezente plăgi, Vyjuvek nu trebuie administrat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului biologic, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Carcinom cu celule scuamoase

Vyjuvek nu trebuie aplicat pe plăgi cu diagnostic confirmat sau suspectat de carcinom cu celule scuamoase (CCS), însă poate fi aplicat pe alte plăgi la pacienții care dezvoltă CCS.

Transmiterea unui agent infecțios

Beremagene geperpavec nu prezintă replicare în celule, nu se integrează în ADN-ul nativ și nu interacționează în alt mod cu acesta.

Deși beremagene geperpavec este testat pentru sterilitate, există un risc de transmitere a microorganismelor patogene. Personalul medical care administrează Vyjuvek trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a depista semne și simptome de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Persoanele care manipulează beremagene geperpavec sau care ajută la schimbarea pansamentelor trebuie să poarte echipament de protecție (vezi pct. 6.6).

Pansamentele nu trebuie manipulate de femei gravide. Îngrijitorii sau personalul medical care aplică gelul trebuie să respecte cerința de a acoperi plăgile cu pansamente. De asemenea, pacienților trebuie să li se recomande să evite atingerea sau gratajul zonelor cu plăgi, pentru a evita contaminarea altor zone ale corpului sau a contactelor apropiate.

Urmărire pe termen lung

Pacienții urmează să se înscrie într-un studiu non-intervențional efectuat în mai multe țări cu scopul de a evalua siguranța pe termen lung a beremagene geperpavec în context real.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Vyjuvek. Nu s-au investigat în studii clinice interacțiunile cu medicamente topice. Vyjuvek nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente topice.

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Vyjuvek nu a fost studiată. Nu există date care să sugereze că Vyjuvek ar putea interfera cu capacitatea organismului de a răspunde în mod corespunzător la vaccinurile cu virus viu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea beremagene geperpavec la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Utilizarea Vyjuvek nu este recomandată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă beremagene geperpavec se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/opri tratamentul cu Vyjuvek, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii clinice sau non-clinice cu scopul de a evalua efectul beremagene geperpavec asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vyjuvek nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Optsprezece pacienți (58 %) din studiul clinic intervențional au raportat cel puțin o reacție adversă. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost frisoane (9,7 %) și prurit (9,7 %).

Nicio reacție adversă nu a dus la întreruperea tratamentului.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Cu excepția cazului în care se prevede altfel, frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele tuturor evenimentelor adverse cauzale identificate la 31 de pacienți expuși la beremagene geperpavec pe o durată mediană de 25 de săptămâni într-un studiu de fază 3 randomizat, intrasubiect, controlat cu placebo. Vezi pct. 5.1 pentru informații privind principalele caracteristici ale pacienților implicați în studiul clinic.

În tabelul următor, reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO), în funcție de termenul preferat și de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe Termenul preferat	Toți subiecții (N=31)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Tuse	Frecvente
Rinoree	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	

Prurit	Frecvente
Eritem	Frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frisoane	Frecvente

Copii și adolescenți

Din cei 31 de subiecți din studiul de fază 3, 19 (61 %) erau subiecți copii și adolescenți (cu vârsta de 17 ani sau mai puțin), din care 3 (9,7 %) cu vârsta de 3 ani sau mai puțin. Din cei 19 subiecți copii și adolescenți, 8 erau de sex feminin (42 %).

Având în vedere identitatea medicamentului și calea de administrare, precum și limitarea la nivel local, se preconizează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii vor fi aceleași ca la adulți.

Imunogenitate

Au existat dovezi minime de expunere sistemică la vector după aplicarea cutanată a Vyjuvek. La un subset de subiecți din studiul clinic randomizat, intrasubiect, controlat cu placebo au fost evaluați anticorpii împotriva vectorului viral (VHS-1) și împotriva proteinei transgenice (COL7). În total, 64 % din subiecții evaluați (14/22) au fost testați pozitiv pentru anticorpi împotriva VHS-1 la momentul inițial. Șase din cei 8 subiecți seronegativi împotriva VHS-1 au prezentat seroconversie până în a 26-a săptămână de tratament cu Vyjuvek. În cazul subiecților de la care au fost disponibile probe de ser compatibile la momentul inițial și la sfârșitul studiului, au fost detectați anticorpi anti-medicament la COL7 la 72 % (13/18) din subiecții tratați cu Vyjuvek timp de până la 26 de săptămâni. Nu a fost observată imunitate neutralizantă la prima expunere sau la expunerea repetată cu Vyjuvek. Impactul seroconversiei asupra menținerii efectului tratamentului nu este cunoscut, deoarece nu sunt disponibile date după 26 de săptămâni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj cu Vyjuvek. În caz de supradozaj se recomandă tratament simptomatic și de susținere, după cum consideră necesar profesionistul curant din domeniul sănătății.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate pentru tratamentul plăgilor și ulcerațiilor, cicatrizante, codul ATC: D03AX16

Mecanism de acțiune

Beremagene geperpavec este o terapie genică bazată pe virusul herpes simplex de tip 1 (VHS-1) fără capacitate de replicare, codat cu gena COL7A1 prin inginerie genetică, care abordează cauza genetică subiacentă a epidermolizei buloase distrofice. Vectorul VHS-1 face parte din familia virusului herpetic.

uman, alcătuită din virusuri cu ADN dublu catenar. În urma aplicării cutanate pe plăgi, beremagene geperpavec poate transduce atât keratinocitele, cât și fibroblastele. După pătrunderea beremagene geperpavec în celule, genomul vectorului se depune în nucleu fără a se integra în ADN-ul celulei gazdă și fără a-l perturba în alt mod. Odată ajuns în nucleu, este inițiată transcripția *COL7A1* umană codificată. Transcripțiile rezultate permit producerea și secreția de COL7 de către celulă, în forma sa matură. Aceste molecule de COL7 se aranjează în fascicule lungi și subțiri care formează fibrile de ancorare. Fibrilele de ancorare țin epiderma și derma împreună și sunt esențiale pentru menținerea integrității pielii.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu controlat randomizat a evaluat eficacitatea Vyjuvek la subiecți cu vârsta de un an și peste care prezintă EBD cu una sau mai multe mutații în gena *COL7A1*. Toți subiecții din studiu aveau EBD cu una sau mai multe mutații confirmate genetic în gena *COL7A1*. La fiecare subiect au fost selectate două plăgi comparabile, care au fost randomizate pentru a primi săptămânal fie o aplicare cutanată de beremagene geperpavec, fie placebo (numai gel) timp de 26 de săptămâni. Doza maximă săptămânală totală a fost definită în funcție de categoria de vârstă: subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 luni și < 3 ani au primit $1,6 \times 10^9$ UFP/săptămână, subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 3 ani și < 6 ani au primit $2,4 \times 10^9$ UFP/săptămână, iar subiecții cu vârsta ≥ 6 ani au primit $3,2 \times 10^9$ UFP/săptămână.

În studiu au fost înrolați 31 de subiecți (20 de sex masculin și 11 de sex feminin), dintre care 30 de subiecți cu EBD autozomal recesivă și un subiect cu EBD autozomal dominantă. Suprafața plăgilor primare tratate cu beremagene geperpavec a variat între 2 și 57 cm², cu 74 % din plăgi < 20 cm² și 19 % între 20 și < 40 cm². Suprafața plăgilor tratate cu placebo sub formă de gel a variat între 2 și 52 cm², cu 71 % din plăgi < 20 cm² și 26 % între 20 și < 40 cm². Cea mai mare plagă secundară tratată a fost ≥ 130 cm². Vârsta medie a subiecților a fost de 17 ani (între 1 an și 44 de ani), 61 % din subiecți fiind copii și adolescenți (n=19, cu vârsta între 1 și < 17 ani), iar 9,7 % din subiecți având sub 3 ani. 64 % din subiecți erau albi, 19 % asiatici, iar restul amerindieni sau nativi din Alaska.

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ameliorării cicatrizării a plăgilor, definită ca diferența dintre procentele de închidere completă (100 %) a plăgilor după 24 de săptămâni, confirmată în două vizite de studiu consecutive la interval de 2 săptămâni, evaluate în săptămânile 22 și 24 sau în săptămânile 24 și 26, între plăgile tratate cu beremagene geperpavec și cele tratate cu placebo sub formă de gel. Eficacitatea a fost evaluată și prin diferența dintre procentele de închidere completă a plăgilor evaluate în săptămânile 8 și 10 sau în săptămânile 10 și 12 între plăgile tratate cu beremagene geperpavec și cele tratate cu placebo sub formă de gel. Vindecarea completă a plăgilor a fost definită ca fiind închiderea lor în proporție de 100 % exact din zona afectată selectată la momentul inițial, specificată prin reepitelizarea cutanată fără drenaj, evaluată în două vizite consecutive la interval de două săptămâni. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în tabelul 4.

Tabelul 4. Criteriul final principal și criteriul final secundar cheie de evaluare*

Repere temporale pentru evaluarea închiderii plăgii	Plăgi primare expuse la beremagene geperpavec (N=31)	Plăgi primare expuse la placebo (N=31)	Diferență absolută (ÎI 95 %)	Valoarea p
Criteriu final principal de evaluare: vindecarea completă a plăgii la 6 luni†‡	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24-68 %)	0,002
Criteriu final secundar cheie de evaluare: vindecarea completă a plăgii la 3 luni‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29-73 %)	<0,001

Tabelul 4. Criteriul final principal și criteriul final secundar cheie de evaluare*

Repere temporale pentru evaluarea închiderii plăgii	Plăgi primare expuse la beremagene geperpavec (N=31)	Plăgi primare expuse la placebo (N=31)	Diferență absolută (ÎI 95 %)	Valoarea p
--	---	---	-------------------------------------	-------------------

*Criteriul final principal și criteriul final secundar cheie au fost analizate la populația cu intenție de tratament. Au fost utilizate metode de imputare multiplă pentru a compensa datele lipsă.

Numerele fracționare se datorează procedurii de imputare multiplă utilizate pentru analiză.

Testarea ipotezei a fost realizată prin utilizarea testului exact McNemar.

†Plăgile primare au fost evaluate în săptămânile 22 și 24 sau în săptămânile 24 și 26.

‡Plăgile primare au fost evaluate în săptămânile 8 și 10 sau în săptămânile 10 și 12.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În studiul de confirmare s-au efectuat evaluări ale expunerii sistemice cu ocazia vizitelor săptămânale la clinică, prin cuantificarea genoamelor de beremagene geperpavec în probele de sânge și de urină (răspândirea vectorului), utilizând un test qPCR validat. Toate probele de sânge și toate probele de urină (cu excepția uneia) colectate pe parcursul studiului au fost sub limita de detecție/cuantificare la toți subiecții, ceea ce arată că subiecții nu au avut o expunere sistemică semnificativă la vector.

Farmacocinetică clinică și răspândire

Studiile privind biodistribuția și răspândirea vectorului au fost studii de susținere și au indicat o lipsă de expunere sistemică după administrarea cutanată localizată a beremagene geperpavec.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind administrarea de doze unice sau repetate în studiile toxicologice.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra dezvoltării și funcției de reproducere la animale.

Nu s-au efectuat studii de evaluare a efectelor beremagene geperpavec asupra carcinogenezei, mutagenezei sau afectării fertilității.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Suspensie

Glicerină (E422)

Clorură de sodiu

Fosfat disodic (E339)

Clorură de potasiu (E508)

Fosfat dipotasic (E340)

Gel

Hipromeloză (E464)

Trometamol

Clorură de sodiu

Fosfat disodic (E339)

Fosfat dipotasic (E340)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Cutii nedeschise

3 ani dacă sunt păstrate în congelator.

După decongelare

Dacă nu este disponibil un congelator, cutiile pot fi păstrate la frigider (2 °C-8 °C) cel mult 3 luni.

După ce a fost păstrat la frigider, medicamentul nu trebuie recongelat.

După amestecare

Stabilitatea chimică și fizică după diluare a fost demonstrată pentru o perioadă de 168 de ore (7 zile) la o temperatură de 2-8 °C sau până la 42 de zile în congelator la temperaturi cuprinse între -15 °C și -25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească în mod normal 24 de ore la o temperatură de 2-8 °C, cu excepția situației în care amestecul a fost pregătit în condiții aseptice controlate și validate.

Seringile pot fi păstrate la temperatura camerei cel mult 8 ore.

Condiții de transport pentru medicamentul amestecat

Transportați medicamentul amestecat la o temperatură de 2-8 °C până la locul de administrare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Cutii nedeschise

A se păstra congelat la temperaturi între -15 °C și -25 °C. A se transporta congelat (< -20 °C).

A se păstra flacoanele în cutie înainte de decongelare, pentru a fi protejate de lumină.

După decongelare și amestecare

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după decongelare și după amestecare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie de Vyjuvek conține un flacon cu suspensie și un flacon cu gel.

Suspensie

1 ml volum extractibil care conține 5×10^9 UFP într-un flacon de copolimer de olefină ciclică cu închidere termoplastică din elastomer și capac verde.

Gel

1,5 ml volum de umplere într-un flacon din sticlă de tip 1 separat, cu dop din elastomer bromobutilic și capac albastru.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic (vezi pct. 4.4). În timpul preparării, administrării și eliminării trebuie luate măsurile de precauție corespunzătoare. La manipularea Vyjuvek trebuie purtat echipament individual de protecție (de exemplu, mănuși, mască și ochelari de protecție).

Profesionistele din domeniul sănătății sau îngrijitoarele care sunt gravide nu trebuie să administreze Vyjuvek și nici să intre în contact direct cu plăgile tratate sau cu vreunul dintre materialele care au intrat în contact cu plăgile tratate.

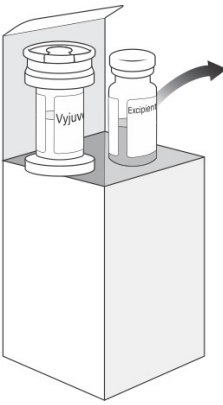
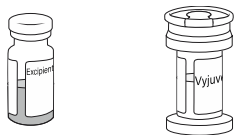
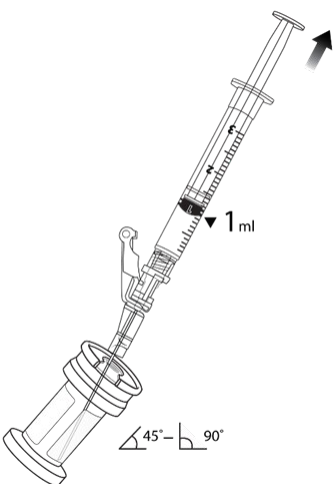
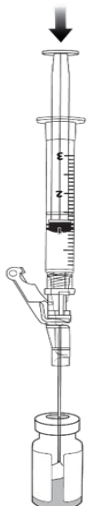
Preparare înainte de administrare

Trebuie urmați pașii de mai jos pentru prepararea Vyjuvek.

Fiecare cutie conține un flacon cu suspensie (1 ml volum extractibil care conține 5×10^9 UFP) și un flacon cu excipienți sub formă de gel (1,5 ml).

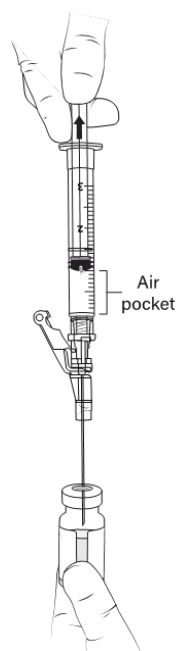
Concentrația medicamentului după prepararea amestecului este de 2×10^9 UFP/ml.

Tabelul 5. Pași pentru prepararea înainte de administrare

Înainte de utilizare, flacoanele trebuie scoase din cutie și lăsate la temperatura camerei. (pasul 1) După decongelare (timp de aproximativ 30 de minute), flacoanele nu pot fi recongelate. (pasul 2) Inspectați vizual flaconul cu suspensia. Suspensia poate conține particule de culoare albă sau aproape albă, care sunt inerente medicamentului. Culoarea suspensiei poate varia de la galben opalescent până la incolor. Nu utilizați acest medicament dacă observați o modificare a culorii. Inspectați vizual flaconul cu gel. Gelul se prezintă sub formă unui gel vâscos, limpede, incolor. Nu utilizați gelul dacă observați particule sau o modificare a culorii. Răsturnați ușor de 4-5 ori flaconul cu suspensie pentru a amesteca conținutul. Scoateți capacele de pe flacoane și curățați dopul fiecărui flacon cu un tampon îmbibat în alcool. Lăsați-le să se usuce.	Pasul 1 	Pasul 2  Flaconul cu suspensia Vyjuvek (stânga) Flaconul cu suspensia Vyjuvek (dreapta)
Folosind o tehnică aseptică, extrageți 1 ml de suspensie decongelată (pasul 1) utilizând o seringă de 3 ml și un ac (de exemplu 16G sau 18G). Transferați 1 ml de suspensie decongelată în flaconul cu gel decongelat. (pasul 2)	Pasul 1  Flaconul cu suspensia Vyjuvek	Pasul 2  Flaconul cu gel

Fără a scoate acul din flaconul cu gel, trageți acul astfel încât să se afle deasupra lichidului, scoateți 1 ml de aer (**bulă de aer**) pentru a egaliza presiunea din flaconul cu gel după adăugarea suspensiei de Vyjuvek 1 ml și doar apoi scoateți seringă și acul și aruncați-le.

Flaconul cu combinația de suspensie și gel va fi numit flaconul cu Vyjuvek în restul acestor instrucțiuni.



Flaconul cu Vyjuvek

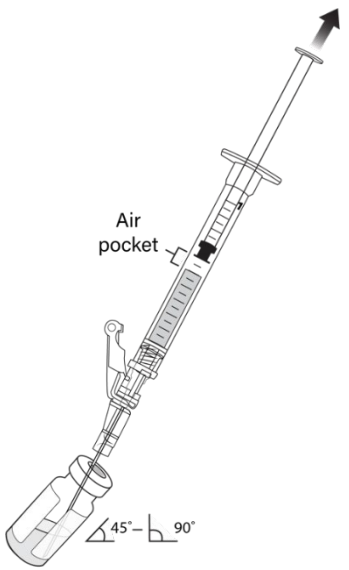
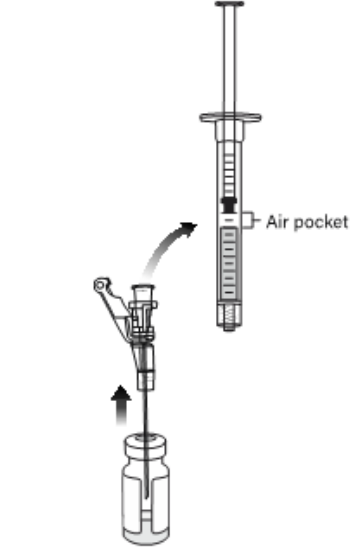
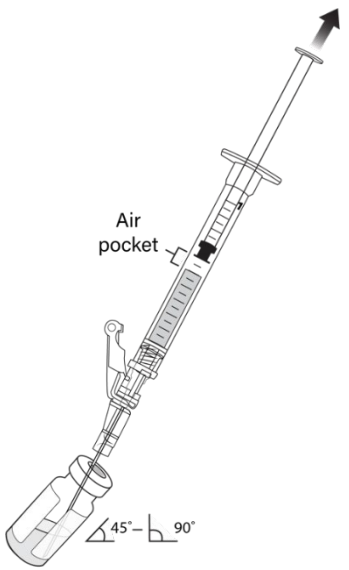
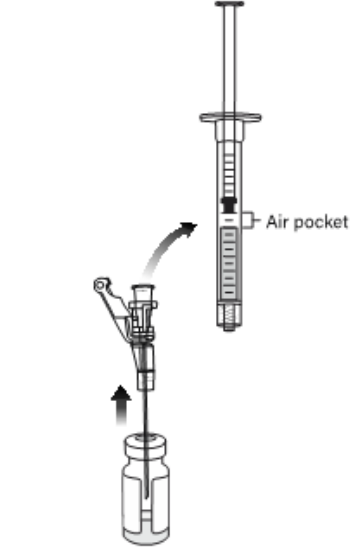
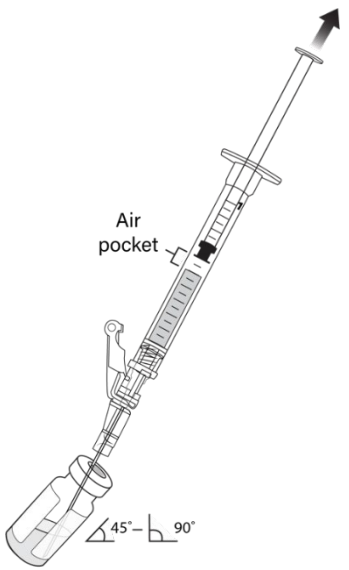
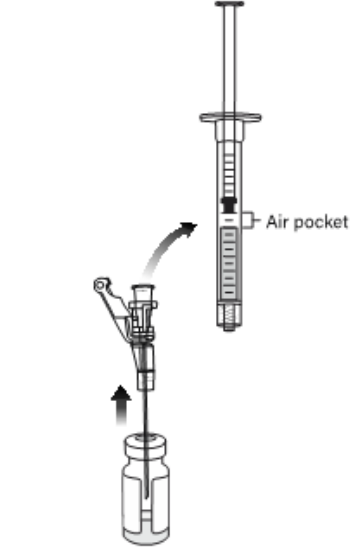
Acoperiți dopul flaconului care conține gelul cu un tampon umezit în alcool și scuturați puternic flaconul, manual, timp de cel puțin 10 secunde. Gelul excipient trebuie să încorporeze suspensia pentru a forma un gel omogen.

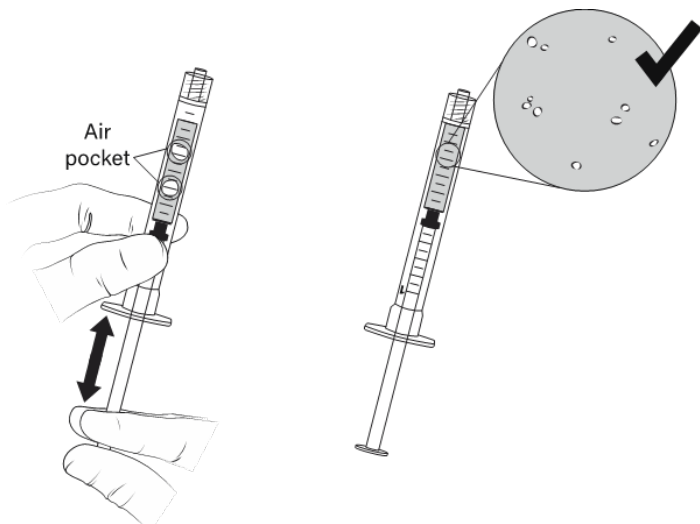
Inspectați vizual flaconul cu Vyjuvek. Gelul care conține substanța activă poate conține particule de culoare albă sau aproape albă, care sunt inerente medicamentului.

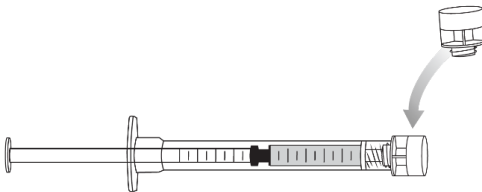
Culoarea medicamentului amestecat, la fel ca cea a suspensiei, poate varia de la galben opalescent până la incolor. Nu utilizați acest medicament dacă observați o modificare a culorii.



Flaconul cu Vyjuvek

Ataşaţi un ac nou (de exemplu 16G sau 18G) la o seringă de 1 ml şi extrageţi lent 0,5 ml de Vyjuvek (pasul 1). Nu răsturnaţi flaconul pentru a extrage seringă cu Vyjuvek. Fără a scoate acul din flacon, ridicaţi vârful acului deasupra Vyjuvek şi desprindeţi seringă, lăsând acul în dopul flaconului (pasul 2). Se poate forma o bulă de aer, ceea ce este normal.	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="649 154 1015 188">Pasul 1</th><th data-bbox="1015 154 1394 188">Pasul 2</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="649 188 1015 817">  </td><td data-bbox="1015 188 1394 817">  </td></tr> </tbody> </table> Flaconul cu Vyjuvek	Pasul 1	Pasul 2		
Pasul 1	Pasul 2				
					

Mişcaţi ușor pistonul în sus şi în jos pentru a îndepărta bula de aer. NU tapotaţi seringă pentru a îndepărta bula de aer. Pot să rămână bule mici, ceea ce este normal.	
---	---

Închideţi seringă cu capacul şi lăsaţi-o deoparte.	
---	--

Luați următoarea seringă de 1 ml și atașați-o la acul din dopul flaconului cu gel; extrageți 0,5 ml de Vyjuvek, îndepărtați bula de aer și închideți seringă cu capacul.
Volumul extractibil este de 2,0 ml (4×10^9 UFP).

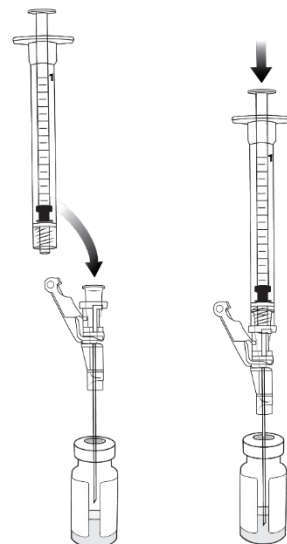
Repetăți dacă este necesar, pentru a obține doza recomandată.

Etichetați seringă cu ID-ul pacientului, denumirea medicamentului, numărul lotului, data expirării și condițiile de păstrare. Evitați acoperirea marcărilor de pe seringă, necesare pentru administrare.

Introduceți seringile de Vyjuvek închise cu capac într-o pungă de plastic care poate fi sigilată.

Etichetați punga de plastic cu ID-ul pacientului, denumirea medicamentului, numărul lotului, data expirării și condițiile de păstrare.

Nu se pot utiliza mai mult de 2 ml (patru seringi de 0,5 ml) în aceeași săptămână, deoarece aceasta este doza maximă săptămânală.



Introduceți punga de plastic care poate fi sigilată și care conține seringile cu Vyjuvek într-un recipient terțiar izolat corespunzător („recipient exterior”), pentru a menține o temperatură de transport cuprinsă între 2 °C și 8 °C, adecvată pentru transport și pentru protejarea de lumină.

Recipientul exterior trebuie să fie complet închis pentru a fi transportat.

Recipientul exterior conceput pentru transportul seringilor cu Vyjuvek preparate se deschide numai la locul de administrare.

Recepția și depozitarea la locul de administrare

După primirea recipientului exterior, păstrați recipientul exterior într-un loc sigur și la temperatura camerei care să fie curat, să nu fie la îndemâna copiilor și să fie ferit de eventuale contaminări.

Recipientul exterior trebuie deschis doar de persoana responsabilă de administrare.

Înainte de utilizare, persoana responsabilă de administrare trebuie să verifice că recipientul exterior este intact și că nu există semne de scurgere (vezi pct. 4.2).

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

Toate suprafețele care ar fi putut intra în contact cu beremagene geperpavec trebuie curățate, iar toate

scurgerile trebuie dezinfectate cu un agent virucid, cum ar fi alcool izopropilic 70 %, peroxid de hidrogen 6 % sau clorură de amoniu < 0,4 %.

În caz de expunere accidentală prin stropi care ajung în ochi sau pe mucoase, spălați cu apă curată timp de cel puțin 5 minute.

În cazul expunerii pielii intacte sau al rănirii cauzate de ac, curățați temeinic zona afectată cu apă și săpun și/sau cu un dezinfectant.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Orice medicament neutilizat și orice material rezidual (de exemplu flacon, seringă, ac, materiale de curățare) care ar fi putut intra în contact cu Vyjuvek trebuie eliminat în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

Dezinfectați pansamentele cu un agent virucid, cum ar fi alcool izopropilic 70 %, peroxid de hidrogen 6 % sau clorură de amoniu < 0,4 %, și eliminați pansamentele dezinfectate într-o pungă de plastic sigilată separată, împreună cu deșeurile menajere sau în conformitate cu cerințele locale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Țările de Jos

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1918/001

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 aprilie 2025

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>