

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

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

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyjuvek 5×10^9 unidades formadoras de placas/ml en suspensión y gel para preparación de gel

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Beremagene geperpavec es un vector de terapia génica basado en el virus herpes simple tipo I, VHS-1 deficiente para la replicación, que ha sido modificado genéticamente para expresar la proteína del colágeno tipo VII humano (COL7) bajo el control del promotor del citomegalovirus humano (CMVh).

Beremagene geperpavec se produce en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene un volumen extraíble de 1 ml de suspensión que contiene 5×10^9 unidades formadoras de placas (UFP) de beremagene geperpavec.

Después de mezclar 1 ml de la suspensión con el gel, Vyjuvek contiene 5×10^9 UFP en 2,5 ml. El volumen extraíble es de 2,0 ml (4×10^9 UFP).

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

3 FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión y gel para preparación de gel.

La suspensión es de color de amarillo opalescente a incoloro tras la descongelación.

El gel es un gel viscoso transparente tras la descongelación.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vyjuvek está indicado para el tratamiento de las *heridas en pacientes con epidermólisis bullosa distrófica (EBD) con mutación o mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (COL7A1)*, desde el nacimiento.

4.2 Posología y forma de administración

Vyjuvek debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de pacientes con epidermólisis *bullosa* distrófica.

Posología

Vyjuvek se aplica por vía cutánea en las heridas una vez a la semana en gotículas con un patrón de forma similar a una rejilla, con una separación aproximada de 1 cm. Puede que no sea posible tratar

todas las heridas en cada visita de tratamiento.

La dosis semanal máxima total recomendada para niños desde el nacimiento hasta los 3 años de edad es de 1 ml (2×10^9 UFP). La dosis semanal máxima total recomendada para niños mayores de 3 años, adolescentes y adultos es de 2 ml (4×10^9 UFP).

Vyjuvek debe aplicarse en las heridas hasta que se cierren antes de seleccionar nuevas heridas que tratar. Se debe dar prioridad al tratamiento semanal de las heridas tratadas previamente si se vuelven a abrir. Si no hay heridas, no debe administrarse Vyjuvek.

La tabla que figura a continuación ofrece una referencia sobre la dosis por tamaño aproximado de la herida en niños, adolescentes y adultos.

Tabla 1. Dosis por zona lesional

Zona lesional (cm²)*	Dosis (UFP)^a	Volumen (ml)
<20	$<4 \times 10^8$	<0,2
De 20 a <40	4×10^8 a 8×10^8	De 0,0 a <0,4
De 40 a 60	De 8×10^8 a $<1,2 \times 10^9$	De 0,4 a <0,6
De 60 a <200	De $1,2 \times 10^9$ a $<4 \times 10^9$	De 0,6 a <2

UFP = unidades formadoras de placas.

*: La dosis máxima en niños menores de 3 años es de 1 ml (2×10^9 UFP).

Si se omite una dosis, Vyjuvek se debe administrar lo antes posible y, a continuación, reanudarse la administración semanal.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de ≥ 65 años de edad.

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente (ver sección 4.4). Durante la preparación, la administración y la eliminación, se deben tomar las precauciones adecuadas. Se debe utilizar un equipo de protección individual (p. ej., guantes, mascarilla y protección ocular) al manipular Vyjuvek.

Las mujeres embarazadas no deben preparar ni administrar Vyjuvek y deben evitar el contacto directo con las heridas tratadas o los apósitos de las heridas tratadas (ver sección 6.6).

Administración

Para uso cutáneo únicamente en heridas.

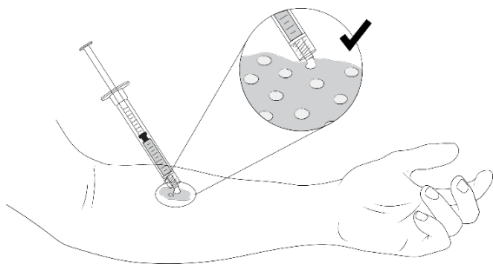
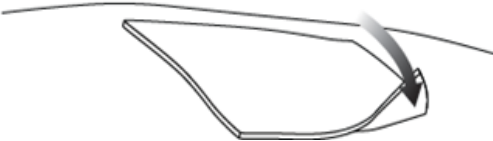
Antes de su uso cutáneo, la suspensión y el gel deben descongelarse y la suspensión debe mezclarse con el gel en un entorno farmacéutico. Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, el periodo de validez después de la mezcla, la administración, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental, la logística y la eliminación de Vyjuvek, ver las secciones 6.3 y 6.6.

Un profesional sanitario debe aplicar Vyjuvek, ya sea en un entorno profesional sanitario (por ejemplo, una clínica) o en el entorno doméstico. Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes formados o cuidadores también pueden aplicar Vyjuvek.

Las heridas deben limpiarse cuidadosamente antes de la administración cutánea con un producto que no contenga un agente virucida. Se deben eliminar los medicamentos y las pomadas de la zona lesional

y limpiar la herida antes de la administración de Vyjuvek para garantizar que no se reduce su actividad (ver sección 4.5).

Tabla 2. Pasos para la administración

Paso 1. La jeringa de Vyjuvek debe cebarse antes de la aplicación inicial tirando del émbolo hacia abajo y empujándolo hacia arriba, de modo que se forme una gotícula de Vyjuvek en la punta de la jeringa.	
Paso 2: Vyjuvek debe aplicarse en la herida seleccionada, en gotículas con una separación aproximada de 1 cm (un dedo de ancho) y solo la gotícula debe tocar la herida. Solo el gel debe entrar en contacto con la piel. La punta de la jeringa no debe tocar la piel para evitar la contaminación del gel que contiene la jeringa.	
Paso 3. Una vez que se haya administrado Vyjuvek en la herida, se debe aplicar un apósito hidrófobo. El apósito debe cortarse a un tamaño ligeramente mayor que la herida, pero puede variar en función de las preferencias del paciente. Una vez que las gotículas de Vyjuvek estén cubiertas por el apósito hidrófobo, se formará una fina capa uniforme de Vyjuvek dentro de la herida.	
Paso 4. El apósito estándar debe cortarse a un tamaño mayor que el apósito hidrófobo. El apósito estándar se colocará sobre el apósito hidrófobo para evitar la diseminación del gel a otras zonas del cuerpo o a contactos cercanos.	

El apósito debe dejarse colocado durante aproximadamente 24 horas después de la aplicación de Vyjuvek. Una vez retirados los apósitos de Vyjuvek, el paciente puede continuar con su tratamiento de referencia.

Vyjuvek debe seguir administrándose semanalmente hasta que se cierren las heridas. Si las heridas tratadas previamente se vuelven a abrir, Vyjuvek debe aplicarse de nuevo. Si no hay heridas, no debe administrarse Vyjuvek.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Carcinoma de células escamosas

Vyjuvek no debe aplicarse a heridas con un diagnóstico confirmado o sospechoso del carcinoma epidermoide (CE). Vyjuvek puede seguir aplicándose a otras heridas en pacientes que desarrollan CE.

Transmisión de agentes infecciosos

Beremagene geperpavec no se replica en las células y no se integra ni interactúa de otro modo con el ADN nativo.

Aunque beremagene geperpavec se somete a pruebas de esterilidad, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por consiguiente, los profesionales sanitarios que administran Vyjuvek deben realizar un seguimiento de los pacientes para detectar los signos y síntomas de las infecciones después del tratamiento y proporcionarles el tratamiento adecuado si fuese necesario.

Las personas que manipulen beremagene geperpavec o asistan en los cambios de apósito deben llevar equipos de protección (ver sección 6.6).

Las mujeres embarazadas no deben manipular los residuos de los apósitos. Los cuidadores o profesionales sanitarios que apliquen el gel deberán cumplir el requisito de cubrir las heridas con apósitos. También se debe aconsejar a los pacientes que eviten tocar o rascarse la zona lesional para evitar la contaminación de otras zonas del cuerpo o contactos cercanos.

Seguimiento a largo plazo

Se espera que los pacientes se incluyan en un estudio multinacional no intervencionista para evaluar la seguridad a largo plazo de beremagene geperpavec en un entorno real.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Vyjuvek. Las interacciones con los medicamentos tópicos no se han investigado en ensayos clínicos. Otros medicamentos tópicos no deben administrarse de forma concomitante con Vyjuvek.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos atenuados durante o después del tratamiento con Vyjuvek. No hay datos que indiquen que Vyjuvek pueda interferir en la capacidad del organismo para responder adecuadamente a vacunas con virus vivos atenuados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de beremagene geperpavec en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de Vyjuvek durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si beremagene geperpavec se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir o evitar el tratamiento con Vyjuvek tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios preclínicos ni clínicos para evaluar el efecto del beremagene geperpavec sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vyjuvek sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dieciocho pacientes (58 %) del ensayo clínico notificaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes fueron escalofríos (9,7 %) y prurito (9,7 %).

No se produjeron reacciones adversas que provocaran la suspensión del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todas las frecuencias de acontecimientos adversos causales identificadas en 31 pacientes expuestos a beremagene geperpavec durante una mediana de duración de 25 semanas en el estudio aleatorizado de fase III, controlado con placebo intra-sujeto. Ver la sección 5.1 para obtener información sobre las principales características de los pacientes en el ensayo clínico.

En la tabla siguiente, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA, con el término preferente y la frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras (de $< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas Término preferente	Todos los sujetos (N = 31)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Frecuente
Rinorrea	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Prurito	Frecuente
Eritema	Frecuente
Erupción cutánea	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Escalofríos	Frecuente

Población pediátrica

De los 31 sujetos del estudio de fase III, 19 (61 %) eran pacientes pediátricos (17 años o menos), de los cuales 3 (9,7 %) tenían 3 años o menos. De los 19 pacientes pediátricos, 8 eran niñas (42 %).

Dada la identidad del medicamento, su vía de administración y su contención localizada, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Inmunogenicidad

Hubo pruebas mínimas de exposición sistémica a los vectores tras la aplicación cutánea de Vyjuvek. Se evaluaron los anticuerpos contra el vector viral (VHS-1) y la proteína transgénica (COL7) en un subgrupo de sujetos en el estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo intra-sujeto. El 64 % de los sujetos evaluados (14/22) tenían anticuerpos anti-VHS-1 positivos al inicio del estudio. Seis de los 8 sujetos seronegativos anti-VHS-1 experimentaron seroconversión en la semana 26 después del tratamiento con Vyjuvek. En el caso de los sujetos de los que se disponían muestras séricas iniciales y al final del estudio emparejadas, se detectaron anticuerpos anti-fármaco (AAF) frente a COL7 en el 72 % (13/18) de los sujetos tratados con Vyjuvek durante un máximo de 26 semanas. No se observó inmunidad neutralizante en la exposición inicial o repetida a Vyjuvek. Se desconoce el impacto de la seroconversión en el mantenimiento del efecto del tratamiento, ya que no se dispone de datos después de 26 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis de Vyjuvek. En caso de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático y de apoyo que considere necesario el profesional sanitario responsable del tratamiento.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones para el tratamiento de heridas y úlceras, cicatrizantes, código ATC: D03AX16

Mecanismo de acción

Beremagene geperpavec es una terapia génica basada en el virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) modificado y deficiente para la replicación, codificado con el gen COL7A1, que aborda la causa genética subyacente de la epidermólisis *bullosa* distrófica. El vector VHS-1 pertenece a la familia de

virus del herpes humano (VHH) de ADN de doble cadena. Tras la aplicación cutánea en las heridas, beremagene geperpavec puede transducir tanto queratinocitos como fibroblastos. Tras la entrada de beremagene geperpavec en las células, el genoma del vector se deposita en el núcleo sin integrarse en el ADN de la célula huésped ni alterarlo de otro modo. Una vez en el núcleo, se inicia la transcripción del *COL7A1* humano codificado. Los transcritos resultantes permiten la producción y la secreción de COL7 por la célula en su forma madura. Estas moléculas de COL7 se organizan en haces largos y finos que forman fibrillas de anclaje. Las fibrillas de anclaje mantienen juntas la epidermis y la dermis y son esenciales para mantener la integridad de la piel.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Vyjuvek en sujetos a partir de un año de edad o más con EAD con mutación o mutaciones en el gen *COL7A1* se evaluó en un ensayo aleatorizado y controlado. Todos los sujetos del estudio presentaban EAD con mutación o mutaciones genéticamente confirmadas en el gen *COL7A1*. Se seleccionaron dos heridas comparables en cada sujeto que se asignaron aleatoriamente a recibir la aplicación cutánea de beremagene geperpavec o placebo (solo gel) semanalmente durante 26 semanas. La dosis semanal máxima total se definió en función de la categoría de edad: los sujetos de ≥ 6 meses a < 3 años recibieron $1,6 \times 10^9$ UFP/semana, los sujetos de ≥ 3 años a < 6 años recibieron $2,4 \times 10^9$ UFP/semana y los sujetos de ≥ 6 años recibieron $3,2 \times 10^9$ UFP/semana.

En el estudio participaron 31 sujetos (20 varones y 11 mujeres), incluidos 30 sujetos con EAD autosómica recesiva y un sujeto con EAD autosómica dominante. El tamaño de las heridas primarias tratadas con beremagene geperpavec osciló entre 2 y 57 cm², con un 74 % de heridas < 20 cm² y un 19 % entre 20 y < 40 cm². El tamaño de las heridas tratadas con placebo en gel osciló entre 2 y 52 cm², con un 71 % de heridas < 20 cm² y un 26 % entre 20 y < 40 cm². La herida secundaria de mayor tamaño tratada fue ≥ 130 cm². La edad media de los sujetos fue de 17 años (de 1 año a 44 años), incluido el 61 % de los pacientes pediátricos (n = 19, de 1 a < 17 años) y el 9,7 % de los pacientes menores de 3 años. El 64 % de los pacientes eran blancos; el 19 % eran asiáticos y el resto eran indios americanos o nativos de Alaska.

La eficacia se evaluó sobre la base de la mejora de la cicatrización de las heridas, definida como la diferencia en la proporción de cierre completo (100 %) de la herida a las 24 semanas confirmada en dos visitas de estudio consecutivas con un intervalo de 2 semanas, evaluada a las semanas 22 y 24 o a las semanas 24 y 26, entre las heridas tratadas con beremagene geperpavec y las tratadas con placebo en gel. La eficacia también se evaluó por la diferencia en la proporción del cierre completo de la herida evaluada en las semanas 8 y 10 o en las dos semanas 10 y 12 entre las heridas tratadas con beremagene geperpavec y las tratadas con placebo en gel. La cicatrización completa de la herida se definió como el cierre del 100 % de la zona lesional exacta seleccionada al inicio, especificada como reepitelización de la piel sin supuración, evaluada en dos visitas consecutivas con un intervalo de dos semanas. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Variable primaria y variable secundaria clave*

Momentos de evaluación del cierre de la herida	Heridas primarias expuestas al beremagene geperpavec (N = 31)	Heridas primarias expuestas a placebo (N = 31)	Diferencia absoluta (IC del 95 %)	Valor de p
Variable primaria: cicatrización completa de la herida a los 6 meses†‡	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24-68 %)	0,002
Variable secundaria clave: cicatrización completa de la herida a los 3 meses‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29-73 %)	$< 0,001$

Tabla 4. Variable primaria y variable secundaria clave*

Momentos de evaluación del cierre de la herida	Heridas primarias expuestas al beremagene geperpavec (N = 31)	Heridas primarias expuestas a placebo (N = 31)	Diferencia absoluta (IC del 95 %)	Valor de p
---	--	---	--	-------------------

*La variable primaria y la variable secundaria clave se analizaron en la población por intención de tratar. Se utilizaron métodos de imputación múltiple para tener en cuenta los datos que faltaban. Los recuentos fraccionarios se deben al procedimiento de imputación múltiple utilizado para el análisis. Las pruebas de hipótesis se llevaron a cabo utilizando la prueba exacta de McNemar.

†Las heridas primarias se evaluaron en las semanas 22 y 24 o en las semanas 24 y 26.

‡Las heridas primarias se evaluaron en las semanas 8 y 10 o en las semanas 10 y 12.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En el ensayo confirmatorio, se realizaron evaluaciones de la exposición sistémica en visitas semanales al centro clínico mediante la cuantificación de genomas de beremagene geperpavec en muestras de sangre y orina (excreción del vector) utilizando una prueba de qPCR validada. Todas las muestras de sangre y todas las muestras de orina recogidas a lo largo del estudio, excepto una, estaban por debajo del límite de detección/cuantificación para todos los sujetos, lo que indica que no hubo una exposición sistémica significativa de los sujetos al vector.

Farmacocinética clínica y excreción

Los estudios de biodistribución y excreción del vector respaldaron e indicaron una falta de exposición sistémica tras la administración cutánea localizada de beremagene geperpavec.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de administración de dosis únicas y repetidas en estudios toxicológicos.

No se han realizado estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción en animales.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de beremagene geperpavec en la carcinogénesis, la mutagénesis o el daño ocasionado a la fertilidad.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Suspensión

Glicerol (E422)
Cloruro sódico
Fosfato disódico (E339)
Cloruro potásico (E508)
Fosfato dipotásico (E340)

Gel

Hipromelosa (E464)
Trometamol
Cloruro sódico

Fosfato disódico (E339)
Fosfato dipotásico (E340)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Cajas de cartón sin abrir

3 años cuando se conserva en el congelador.

Después de la descongelación

Si no se dispone de un congelador, la caja o cajas pueden conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 3 meses.

Una vez almacenado en la nevera, el medicamento no debe volver a congelarse.

Después de la mezcla

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 168 horas (7 días) a 2-8 °C o durante un máximo de 42 días en el congelador entre -15 °C y -25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a entre 2 y 8 °C, salvo que la mezcla se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Las jeringas pueden conservarse a temperatura ambiente durante un máximo de 8 horas.

Condiciones de transporte de los productos mezclados

Transportar el medicamento mezclado a 2-8 °C hasta el lugar de administración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Cajas de cartón sin abrir

Conservar congelado entre -15°C y -25 °C. Transportar congelado (<-20 °C).

Mantener los viales en la caja antes de descongelar para protegerlos de la luz.

Después de la descongelación y la mezcla

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y después de la mezcla del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada caja de Vyjuvek contiene un vial de suspensión y un vial de gel.

Suspensión

Volumen extraíble de 1 ml que contiene 5×10^9 UFP en un vial de copolímero de cicloolefina con cierre termoplástico de elastómero y tapa verde.

Gel

Volumen de llenado de 1,5 ml en un vial de vidrio de tipo 1 separado con tapón de elastómero de bromobutilo y tapa azul.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente (ver sección 4.4). Durante la preparación, la administración y la eliminación, se deben tomar las precauciones adecuadas. Se debe utilizar un equipo de protección individual (p. ej., guantes, mascarilla y protección ocular) al manipular Vyjuvek.

Las profesionales sanitarias o cuidadoras que estén embarazadas no deben administrar Vyjuvek y no deben entrar en contacto directo con heridas tratadas, ni con el material que haya estado en contacto con heridas tratadas.

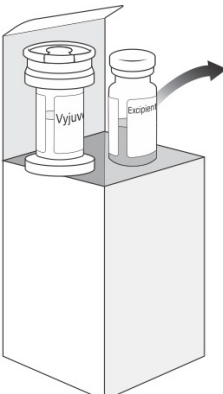
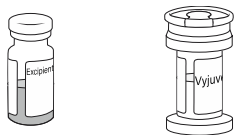
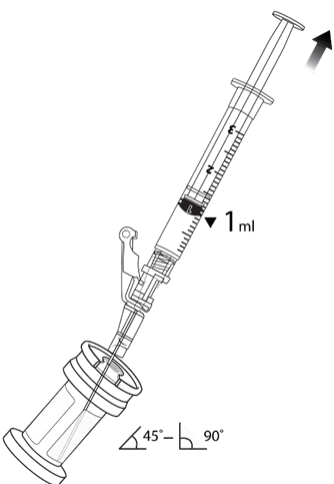
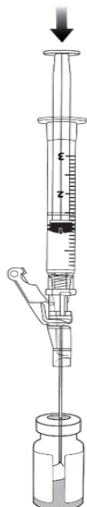
Preparación previa a la administración

Siga los pasos que se indican a continuación para la preparación de Vyjuvek.

Cada caja contiene un vial de suspensión (volumen extraíble de 1 ml que contiene 5×10^9 UFP) y un vial de gel excipiente (1,5 ml).

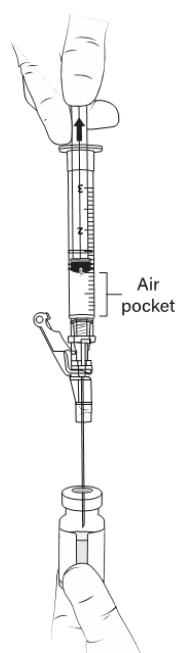
La concentración del medicamento es de 2×10^9 UFP/ml después de la mezcla.

Tabla 5. Pasos de preparación previos a la administración

Antes de su uso, los viales deben sacarse de la caja y dejarse a temperatura ambiente. (Paso 1). Una vez que los viales se hayan descongelado (durante aproximadamente 30 minutos), no pueden volver a congelarse. (Paso 2). Inspeccione visualmente el vial de suspensión. La suspensión puede contener partículas de color blanco a blanquecino que son inherentes al producto. El color de la suspensión puede variar de amarillo opalescente a incoloro. No utilice este medicamento si detecta algún tipo de decoloración. Inspeccione visualmente el vial de gel. El gel es un gel transparente, incoloro y viscoso. No utilice el gel si observa partículas o decoloración. Invierta suavemente el vial de suspensión 4-5 veces para mezclar el contenido. Retire las tapas de los viales y limpie cada tapón del vial con un algodón empapado en alcohol. Deje que se sequen.	Paso 1 	Paso 2  Vial de gel (izquierda) Vial de suspensión de Vyjuvek (derecha)
Utilizando una técnica aséptica, extraiga 1 ml de suspensión descongelada (Paso 1) con una jeringa de 3 ml con aguja (p. ej., 16G o 18G). Transfiera 1 ml de suspensión descongelada al vial de gel descongelado. (Paso 2).	Paso 1  Vial de suspensión de Vyjuvek	Paso 2  Vial de gel

Sin retirar la aguja del vial de gel, tire de la aguja para que esté por encima del líquido, extraiga 1 ml de aire (**bolsa de aire**) para purgar el vial de gel tras introducir 1 ml de suspensión de Vyjuvek, y solo entonces retire la jeringa y la aguja y deséchelas.

El vial con la suspensión y el gel combinados se denominará vial de Vyjuvek para el resto de estas instrucciones.



Vial de Vyjuvek

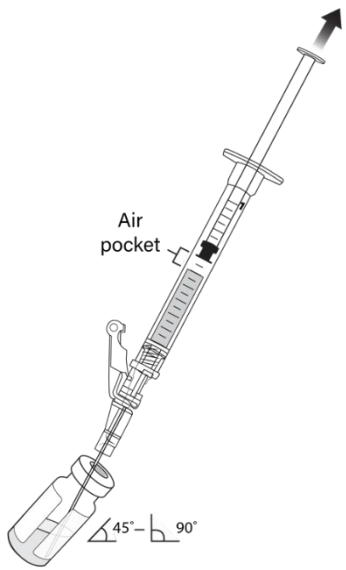
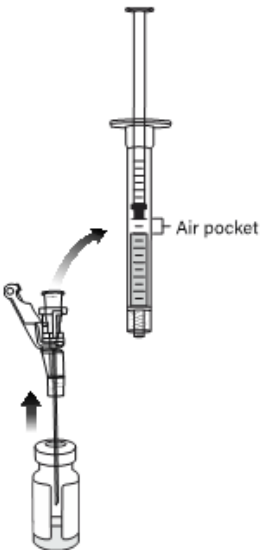
Coloque un algodón empapado en alcohol en el tapón del vial de gel y agite a mano enérgicamente el vial durante al menos 10 segundos. El gel excipiente debe incorporar la suspensión para formar un gel homogéneo.

Inspeccione visualmente el vial de Vyjuvek. El gel que contiene el principio activo puede contener partículas de color de blanco a blanquecino que son inherentes al medicamento.

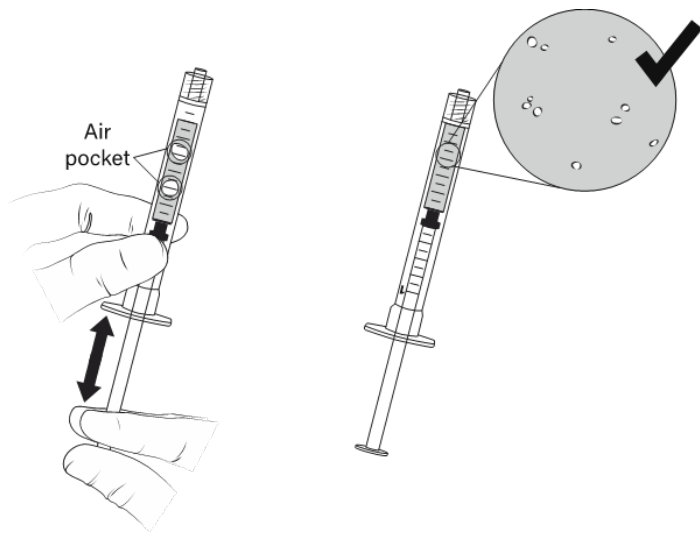
El medicamento mezclado, al igual que la suspensión, puede variar de color de amarillo opalescente a incoloro. No utilice este medicamento si detecta algún tipo de decoloración.

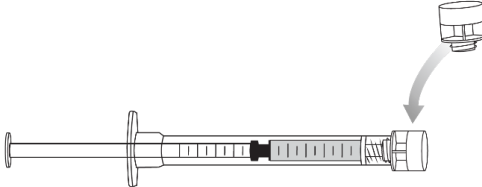


Vial de Vyjuvek

Conecte una aguja nueva (p ej., 16G o 18G) a una jeringa de 1 ml y extraiga lentamente 0,5 ml de Vyjuvek (Paso 1). No invierta el vial para extraer la jeringa de Vyjuvek. Sin retirar la aguja del vial, levante la punta de la aguja por encima de Vyjuvek y desconecte la jeringa, dejando la aguja dentro del tapón del vial (Paso 2). Puede formarse una bolsa de aire, esto es normal.	Paso 1 	Paso 2 
---	---	--

Vial de Vyjuvek

Manipule suavemente el émbolo hacia arriba y hacia abajo para retirar la bolsa de aire. NO sacuda la jeringa para eliminar la bolsa de aire. Pueden quedar pequeñas burbujas, esto es normal.	
--	---

Tape la jeringa y apártela.	
------------------------------------	--

Tome la siguiente jeringa de 1 ml y conéctela a la aguja en el tapón del vial de gel y extraiga 0,5 ml de Vyjuvek, retire la bolsa de aire y cierre la jeringa. El volumen extraíble es de 2,0 ml (4×10^9 UFP).

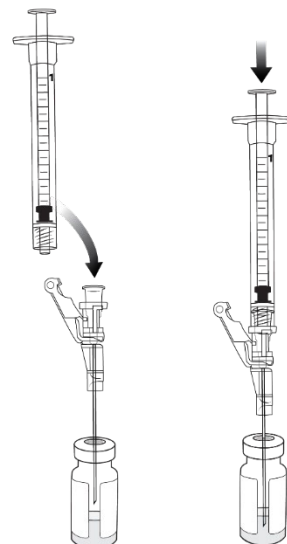
Repita el proceso según corresponda en función de la posología recomendada.

Etiquete la jeringa con la identificación del paciente, el nombre del medicamento, el número de lote, la fecha de CAD y las condiciones de conservación. Evite cubrir las marcas de la jeringa necesarias para la administración.

Coloque las jeringas de Vyjuvek con tapón en una bolsa de plástico sellable.

Etiquete la bolsa de plástico con la identificación del paciente, el nombre del medicamento, el número de lote, la fecha de CAD y las condiciones de conservación.

No pueden utilizarse más de 2 ml (cuatro jeringas de 0,5 ml) en la misma semana, ya que se trata de la dosis máxima semanal.



Coloque una bolsa de plástico precintable con jeringas de Vyjuvek en un envase terciario isotérmico adecuado («envase exterior») para mantener una temperatura de transporte de entre 2 °C y 8 °C adecuada para el transporte y para protegerlas de la luz.

El envase exterior debe estar completamente cerrado para el transporte.

Abra el envase exterior diseñado para el transporte de jeringas preparadas con Vyjuvek únicamente en el lugar de administración.

Recepción y conservación en el lugar de administración

Después de recibir el envase exterior, guarde el envase exterior en un lugar seguro a temperatura ambiente que esté limpio, fuera del alcance de los niños y libre de posible contaminación.

Solo la persona responsable de la administración debe abrir el envase exterior.

La persona responsable de la administración debe comprobar que el envase exterior esté intacto y que no haya signos de fuga antes del uso (ver sección 4.2).

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre residuos farmacéuticos.

Se deben limpiar todas las superficies que puedan haber estado en contacto con beremagene

geperpavec y desinfectar todos los derrames con un agente virucida como alcohol isopropílico al 70 %, peróxido de hidrógeno al 6 % o cloruro de amonio <0,4 %.

En caso de exposición accidental por salpicaduras en los ojos o las mucosas, lávelos con agua limpia durante al menos 5 minutos.

En caso de exposición a piel intacta o lesión por pinchazo de aguja, limpie bien la zona afectada con agua y jabón o con un desinfectante.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho (p. ej., vial, jeringa, aguja o material de limpieza) que pueda haber estado en contacto con Vyjuvek debe eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre residuos farmacéuticos.

Desinfecte los apósitos con un agente virucida, como alcohol isopropílico al 70 %, peróxido de hidrógeno al 6 % o cloruro de amonio <0,4 %, y deseche los apósitos desinfectados en una bolsa de plástico sellada separada en la basura doméstica o de acuerdo con los requisitos locales.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Países Bajos

8 NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1918/001

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de abril de 2025

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Krystal Biotech, Inc.
2 100 Wharton Street,
Suite 701
Pittsburgh, PA 15203 Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Krystal Biotech Switzerland GmbH
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

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

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Antes del lanzamiento de Vyjuvek en cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluyendo los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El TAC garantizará que, en cada Estado miembro en el que se comercialice Vyjuvek, todos los profesionales sanitarios (farmacéuticos, médicos prescriptores y/o enfermeros) y los pacientes/cuidadores que previsiblemente vayan a prescribir, utilizar o supervisar la administración de Vyjuvek tengan acceso o reciban los siguientes paquetes informativos destinados a destacar los importantes riesgos potenciales de Vyjuvek. Estos paquetes se traducirán a la lengua local para garantizar que todos los usuarios comprendan las medidas de mitigación propuestas.

El material informativo para los profesionales sanitarios consiste en:

- Guía para los profesionales sanitarios
- Vídeo sobre la preparación de la dosis de Vyjuvek
- Vídeo sobre la administración de Vyjuvek

El material informativo para los pacientes/cuidadores consiste en:

- Guía para los pacientes y cuidadores
- Vídeo sobre la administración de Vyjuvek

Guía para los profesionales sanitarios

En la guía se explicará lo siguiente:

Preparación y administración

- Formación sobre cómo preparar y administrar Vyjuvek, incluido un código QR con acceso a un vídeo de preparación y administración.
- Posibilidad de que el profesional sanitario encargue un kit de demostración para facilitar la formación del profesional sanitario, el paciente o el cuidador.

Conservación y transporte

- Condiciones adecuadas de conservación antes y después de la mezcla de Vyjuvek y manipulación del medicamento
- Requisitos para el transporte de jeringas preparadas hasta el lugar de administración (incluida la vigilancia de la temperatura y el calendario)

Objetivos de la administración y asesoramiento al paciente/cuidador

- Posología y plan de tratamiento adecuados
- Información detallada sobre los apósitos tratados
- Medidas que deben tenerse en cuenta para evitar una mayor exposición accidental
- Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y en caso de urgencia
- Gestión adecuada de los residuos biológicos
- El profesional sanitario deberá proporcionar al paciente/cuidador la guía para los pacientes y cuidadores y comentar sus pormenores.
- Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a participar en el estudio a largo plazo EPAS-01

Entorno doméstico

- Requisitos para la administración domiciliaria, incluida la disponibilidad y la administración puntual
- En caso de administración domiciliaria, el médico que prescribe el medicamento deberá establecer un plan de tratamiento, indicando la dosis adecuada y dando prioridad a las heridas que tratar inicialmente y a las heridas secuenciales que tratar después

- Idoneidad del paciente para la administración domiciliaria por parte del profesional sanitario:
 - Formación de los profesionales sanitarios que administrarán el medicamento en el entorno doméstico
 - Informar/asesorar al paciente y al cuidador sobre la administración domiciliaria, y proporcionar la guía para los pacientes y cuidadores y comentar sus pormenores
- Idoneidad del paciente para la administración domiciliaria por parte del cuidador o del paciente:
 - Requisito de que al menos una aplicación de Vyjuvek sea administrada por el paciente/cuidador bajo la supervisión de un profesional sanitario en un entorno sanitario (o tantas veces como sea necesario para cumplir todas las medidas)

Guía para los pacientes y cuidadores

En la guía se explicará lo siguiente:

- Vídeo de formación sobre la administración (código QR con acceso al vídeo de administración)
- Cómo se lleva a cabo la administración de Vyjuvek
- Medidas que deben tenerse en cuenta para evitar la exposición accidental
- Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y en caso de urgencia
- Información detallada sobre los apósitos tratados, incluido el cambio y la eliminación de los apósitos de las heridas
- Gestión adecuada de los residuos biológicos
- Animar al paciente a participar en el estudio a largo plazo EPAS-01

Entorno doméstico

- Requisitos para la administración domiciliaria, incluida la disponibilidad y la administración puntual
- Requisitos para el transporte de jeringas preparadas hasta el lugar de administración (incluidas las condiciones de conservación y el calendario)
- Condiciones adecuadas de conservación de Vyjuvek y manipulación del medicamento
- En caso de administración domiciliaria por parte de un cuidador o paciente, se exigirá que al menos una aplicación de Vyjuvek sea administrada por el paciente/cuidador bajo la supervisión de un profesional sanitario en un entorno sanitario (o tantas veces como sea necesario para cumplir todas las medidas)
- El médico prescriptor ha establecido un plan de tratamiento en el que se indica la dosis adecuada y se da prioridad a las heridas a tratar inicialmente y las heridas secuenciales a tratar después

Vídeo sobre la preparación de la dosis de Vyjuvek

El vídeo explicará: todos los pasos necesarios para mezclar y preparar las jeringas de Vyjuvek para su administración, incluidas las condiciones de transporte de las jeringas preparadas hasta el lugar de administración de acuerdo con la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) y el prospecto de la UE.

Vídeo sobre la administración de Vyjuvek

El vídeo explicará: todos los pasos de la administración, incluidos los apósitos de las heridas y la eliminación de residuos, de conformidad con el RCP y el prospecto de la UE, así como con las directrices nacionales sobre material biológico y modificado genéticamente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Para caracterizar mejor la seguridad a largo plazo de Vyjuvek en pacientes con epidermólisis <i>bullosa</i> distrófica con mutación o mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno de tipo VII (COL7A1), incluidos pacientes menores de 6 meses de edad, el TAC deberá realizar y presentar los resultados de un estudio prospectivo, no intervencionista y multinacional en pacientes tratados con Vyjuvek en un entorno clínico real.	Informe final: 31 de diciembre de 2034

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vyjuvek 5×10⁹ unidades formadoras de placas/ml en suspensión y gel para preparación de gel beremagene geperpavec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene un volumen extraíble de 1 ml de suspensión que contiene 5 × 10⁹ unidades formadoras de placas (UFP) de beremagene geperpavec.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes en la suspensión: E422, cloruro sódico, E339, E508, E340.

Excipientes en el gel: E464, trometamol, cloruro sódico, E339 y E340.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión y gel para preparación de gel

1 vial de suspensión, 1 ml

1 vial de gel excipiente de 1,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Uso cutáneo

Descongelación antes de su uso. La suspensión debe mezclarse con gel antes de su uso.

Código QR que se debe incluir

Para más información, escanee el código QR o visite: <http://ema.krystallabel.com/>

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar congelado entre -15 °C y -25 °C.

Conservar los viales en el embalaje exterior antes de la mezcla para protegerlos de la luz.

Periodo de validez después de la descongelación: 3 meses refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). Fecha de descongelación / / .

Una vez descongelado, no volver a congelar.

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

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

Eliminar de conformidad con las directrices locales sobre residuos farmacéuticos.

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

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskylaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1918/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DEL VIAL (SUSPENSIÓN)

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

Vyjuvek 5×10^9 UFP/ml en suspensión para gel
beremagene geperpavec
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Mezclar con gel antes de usar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

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

ETIQUETA DEL VIAL (GEL)

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

Gel para Vyjuvek
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Mezclar con suspensión

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente o cuidador

Vyjuvek 5×10^9 unidades formadoras de placas/ml de suspensión y gel para preparación de gel beremagene geperpavec

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

Si usted es el cuidador de un paciente que recibirá Vyjuvek, cuando aparece «usted» en este prospecto, se refiere a sus responsabilidades, salvo que se indique lo contrario.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Vyjuvek y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Vyjuvek
3. Cómo se administra Vyjuvek
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vyjuvek
6. Contenido del envase e información adicional

1 Qué es Vyjuvek y para qué se utiliza

Vyjuvek es una terapia génica vírica modificada. Contiene el principio activo beremagene geperpavec, un virus modificado genéticamente que codifica la proteína humana COL7.

Vyjuvek se utiliza para tratar las heridas en pacientes con un trastorno genético raro denominado epidermólisis *bullosa* distrófica (EAD) con mutación o mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (COL7A1), que afecta principalmente a la piel. Puede utilizarse desde el nacimiento. La EAD se debe a un gen defectuoso que afecta a la producción de la proteína COL7, que adhiere las capas de la piel. Si falta esta proteína o no funciona adecuadamente, las capas de la piel no se unen correctamente. Esto hace que la piel sea muy frágil y propensa a la formación de ampollas.

Vyjuvek se ha modificado para que el virus contenga copias funcionales del gen defectuoso detectado en pacientes con EAD. El medicamento introduce estas copias funcionales del gen en las células de la herida para ayudar a la piel a cicatrizar. El virus modificado y el material genético de este medicamento no modifican su propio ADN.

2 Qué necesita saber antes de empezar a usar Vyjuvek

No use Vyjuvek

- si es alérgico al beremagene geperpavec o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar la administración de Vyjuvek si tiene un tipo de cáncer de piel denominado carcinoma epidermoide. Vyjuvek no debe aplicarse a heridas con un diagnóstico confirmado o sospechoso de carcinoma epidermoide. En las personas que desarrollan este carcinoma, Vyjuvek puede seguir aplicándose en heridas de la piel que no tengan carcinoma epidermoide confirmado o sospechoso.

Contacto accidental con Vyjuvek

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. Aunque no se integrará con su propio ADN, se debe evitar la exposición accidental de zonas distintas de la piel lesionada.

Usted y/o su médico o enfermero deben:

- Evitar el contacto directo con heridas tratadas (p. ej., tocar o rascarse) y con apósitos de heridas tratadas durante aproximadamente 24 horas después del tratamiento.
- Su médico o enfermero y su cuidador deben usar equipo de protección individual (p. ej., guantes, mascarilla, protección ocular) al administrar Vyjuvek y ayudar a cambiar los apósitos de la herida y manipular su eliminación (por ejemplo, guantes); ver la sección 3 «Cómo se administra Vyjuvek».

Seguimiento a largo plazo

Los pacientes que usan este medicamento pueden participar en un estudio que examina la seguridad a largo plazo de este medicamento. Consulte a su médico o enfermero sobre este estudio y sobre cómo puede participar.

Otros medicamentos y Vyjuvek

Informe a su médico o enfermero si está usando, ha usado recientemente o pudiera tener que usar cualquier otro medicamento.

No se dispone de información sobre cómo podría reaccionar Vyjuvek con otros medicamentos aplicados en sus heridas. No aplique otros medicamentos en sus heridas junto con Vyjuvek. Una vez que se haya retirado Vyjuvek de las heridas, pueden reanudarse los cuidados rutinarios.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento junto con otros medicamentos, pregunte a su médico o enfermero.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de recibir tratamiento con Vyjuvek o de manipular Vyjuvek.

Se desconocen los efectos de este medicamento sobre el embarazo y el feto. No se recomienda el uso de Vyjuvek durante el embarazo.

Vyjuvek no se ha estudiado en mujeres en período de lactancia. Se desconoce si pasa a la leche materna. Es importante que informe a su médico o enfermero si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Seguidamente, le ayudarán a decidir si debe interrumpir la lactancia o si debe dejar de usar Vyjuvek, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio de Vyjuvek para usted.

Conducción y uso de máquinas

Se espera que Vyjuvek tenga poco o ningún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3 Cómo usar Vyjuvek

Vyjuvek es para uso cutáneo únicamente en heridas. Vyjuvek es administrado una vez a la semana por un médico o enfermero, ya sea en una clínica o en casa. Si su médico o enfermero lo considera apropiado, usted o su cuidador también pueden aplicar el medicamento después de que usted o su cuidador hayan recibido la formación adecuada.

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

La dosis semanal máxima recomendada de Vyjuvek para niños menores de 3 años es de hasta 1 ml (2×10^9 UFP).

La dosis semanal máxima recomendada de Vyjuvek para adultos y niños a partir de 3 años es de hasta 2 ml (4×10^9 UFP).

Zona lesional (cm ²)*	Volumen (ml)
<20	<0,2
De 20 a <40	De 0,2 a <0,4
De 40 a 60	De 0,4 a <0,6
De 60 a <200	De 0,6 a <2

UFP = unidades formadoras de placas

*Vyjuvek debe aplicarse en la herida seleccionada, en gotículas con una separación aproximada de 1 cm (un dedo de ancho).

Puede que no sea posible tratar todas las heridas en cada visita de tratamiento. Vyjuvek se debe aplicar en las heridas hasta que se cierran antes de seleccionar nuevas heridas que tratar. Se debe dar prioridad al tratamiento semanal de las heridas tratadas previamente si se vuelven a abrir. Si no hay heridas, no debe administrarse Vyjuvek.

Cómo aplicar Vyjuvek

Su farmacéutico le preparará Vyjuvek. Vyjuvek se le suministrará en jeringas con tapa. Asegúrese de que dispone del número correcto de jeringas según la posología recomendada.

Preparación de la herida

Las heridas deben limpiarse con cuidado antes de aplicar Vyjuvek.

- Retire cuidadosamente los medicamentos y las pomadas de la zona lesional.
- No utilice productos que puedan contener agentes antivíricos. Si no está seguro de si algo que utiliza contiene estos agentes, pregunte a su médico o enfermero.

Preparación de la jeringa

Las jeringas con Vyjuvek se dispensarán desde la farmacia en una bolsa de plástico dentro de un envase isotérmico adecuado para su transporte hasta el lugar de administración (por ejemplo, hasta el entorno clínico o doméstico) (ver la sección 5 «Conservación de Vyjuvek»).

Después de recibir el envase isotérmico, debe guardarlo en un lugar seguro a temperatura ambiente que esté limpio y libre de posibles contaminaciones.

- Solo la persona responsable de la administración debe abrir el envase.
- La persona responsable de la administración debe comprobar que el envase esté intacto y que no haya signos de fuga antes del uso.

Las mujeres embarazadas no deben preparar ni administrar Vyjuvek y deben evitar el contacto directo con la piel en la que se aplica el medicamento o con apósitos que hayan estado en contacto con el medicamento.

Se debe utilizar un equipo de protección individual (p. ej., guantes, mascarilla y protección ocular) al manipular Vyjuvek.

Prepare la jeringa.

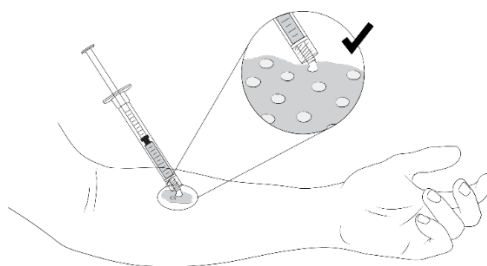
- Con cada jeringa nueva, antes de su uso inicial, comience tirando ligeramente del émbolo de la jeringa hacia abajo y, a continuación, empuje suavemente el émbolo hacia arriba, hacia la punta de la jeringa.
- En la punta de la jeringa debe formarse una gotícula de Vyjuvek.

Aplique Vyjuvek en la herida seleccionada, en gotículas con una separación aproximada de 1 cm (un dedo de ancho), y solo la gotícula de Vyjuvek debe tocar la herida.

La punta de la jeringa no debe tocar la piel para evitar la contaminación del gel que contiene la jeringa.

El patrón de gotículas resultante debe asemejarse a una rejilla.

La cantidad de Vyjuvek aplicada puede variar a medida que la herida disminuye o aumenta de tamaño.



Una vez que Vyjuvek se haya administrado en la herida, cúbrala con un apósito no absorbente e hidrófugo (un apósito que no absorba Vyjuvek). El apósito debe cortarse a un tamaño ligeramente superior al de la herida, pero puede variar según sus preferencias.

Una vez que las gotículas de Vyjuvek estén cubiertas por el apósito hidrófugo, se formará una fina capa uniforme de Vyjuvek dentro de la herida.



El apósito estándar debe cortarse a un tamaño mayor que el apósito no absorbente e hidrófugo. Cubra el apósito no absorbente con el apósito estándar.



Deje el apósito aproximadamente 24 horas después del tratamiento.

Evitar tocar o rascar las zonas lesionales tratadas o los apósitos.

Después del cambio de apósito de Vyjuvek, pueden reanudarse sus cuidados rutinarios.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental (p. ej., por salpicaduras en los ojos o las mucosas), lávelos con agua limpia durante al menos 5 minutos.

En caso de exposición a piel intacta, limpie bien la zona afectada con agua y jabón o con un desinfectante.

Se deben limpiar todas las superficies de trabajo que puedan haber estado en contacto con beremagene geperpavec y desinfectar todos los derrames con un agente virucida como la lejía.

Eliminación de jeringas

Cualquier jeringa con Vyjuvek o material utilizado o no utilizado que pueda haber estado en contacto con Vyjuvek (p. ej., guantes) debe desecharse de conformidad con las directrices locales sobre residuos farmacéuticos.

Cambio y eliminación de apósitos de las heridas

Las personas que cambian (o ayudan a cambiar) los apósitos de las heridas con Vyjuvek y llevan a cabo su eliminación deben llevar guantes de protección.

Todos los apósitos que puedan haber estado en contacto con Vyjuvek deben desinfectarse con un agente antivírico como la lejía. Los vendajes desinfectados pueden desecharse en una bolsa de plástico sellada separada en la basura doméstica o de acuerdo con los requisitos locales.

Pregunte a su médico o enfermero si tiene alguna duda después de leer este prospecto.

Cuánto tiempo debe usar Vyjuvek

Debe seguir usando el medicamento semanalmente hasta que se cierren las heridas. Si se vuelven a abrir las heridas tratadas previamente, se volverá a aplicar el medicamento. Puede que no sea posible aplicar Vyjuvek en todas las heridas en cada tratamiento. Si no tiene heridas, no debe recibir tratamiento con Vyjuvek.

Si usa más Vyjuvek del que debe

La experiencia clínica con la sobredosis de Vyjuvek es limitada. En caso de sobredosis, su médico o enfermero tratará los síntomas según sea necesario.

Si olvidó usar Vyjuvek

Si se omite una dosis, Vyjuvek debe administrarse lo antes posible y proseguirán los tratamientos semanales. No se recomienda interrumpir el tratamiento sin consultar previamente a su médico o enfermero.

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

4 Posibles efectos adversos

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

Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia y que se comunicaron en el estudio clínico fueron:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Picor de la piel

- Escalofríos
- Eritema cutáneo
- Erupción cutánea
- Tos
- Moqueo

Comunicación de efectos adversos

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

5 Conservación de Vyjuvek

El medicamento se le administrará en jeringas con tapa dentro de una bolsa de plástico precintable, en un envase isotérmico adecuado («envase exterior») para el transporte. Conserve este medicamento siguiendo las recomendaciones de su farmacéutico.

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

Su farmacéutico es responsable de la conservación adecuada del medicamento. Se facilita la siguiente información para su farmacéutico.

Conservar congelado entre -15°C y -25°C .

Mantener los viales en la caja antes de descongelar para protegerlos de la luz.

Después de la descongelación, la caja o cajas pueden conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) durante un máximo de 3 meses.

Tras la mezcla, se ha demostrado que presenta estabilidad química y física durante 168 horas (7 días) a entre 2°C y 8°C o durante un máximo de 42 días entre -15°C y -25°C . Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. En caso de no ser usado inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación hasta su utilización son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores normalmente a 24 horas entre 2°C y 8°C , a menos que la mezcla se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Las jeringas pueden dejarse a temperatura ambiente durante un máximo de 8 horas.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad. El color de las jeringas puede variar de amarillo opalescente a incoloro. No utilice este medicamento si observa alguna decoloración.

Consulte a su médico o enfermero si tiene alguna pregunta.

6 Contenido del envase e información adicional

Contenido de Vyjuvek

- El principio activo es beremagene geperpavec. Un vial contiene 5×10^9 UFP en suspensión de beremagene geperpavec en 1 ml.
- Los demás componentes son:
 - Suspensión: glicerol (E422), cloruro sódico, fosfato disódico (E339), cloruro potásico (E508), fosfato dipotásico (E340).
 - Gel: hipromelosa (E464), trometamol, cloruro sódico, fosfato disódico (E339), fosfato dipotásico (E340).

Aspecto del producto y contenido del envase

Vyjuvek 5×10^9 UFP/ml es una suspensión y gel para preparación de gel.

Suspensión

Suspensión de color de amarillo opalescente a incoloro tras la descongelación. Se presenta en un vial de copolímero de cicloolefina con un cierre termoplástico de elastómero y una tapa verde que contiene 1 ml de suspensión.

Gel

Gel viscoso transparente tras la descongelación. Se suministra en un vial de vidrio de tipo 1 con tapón de elastómero de bromobutilo y tapa azul que contiene 1,5 ml de gel.

Cada caja contiene un vial de suspensión y un vial de gel.

Titular de la autorización de comercialización

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Países Bajos

Fabricante

Krystal Biotech Switzerland GmbH
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

También puede obtenerse información detallada sobre la administración de este producto escaneando el código QR que figura a continuación o en la caja exterior con un teléfono inteligente.

Esta misma información también está disponible en la siguiente URL: <http://ema.krystallabel.com/>
Código QR que se debe incluir

La siguiente información está destinada únicamente a los profesionales sanitarios:

Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) antes de utilizar este medicamento.

Preparación y administración de Vyjuvek

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

Durante la preparación, la administración y la eliminación, se deben tomar las precauciones adecuadas. Se debe utilizar un equipo de protección individual (p. ej., guantes, mascarilla y protección ocular) al manipular Vyjuvek.

Las profesionales sanitarias o cuidadoras que estén embarazadas no deben administrar Vyjuvek y no deben entrar en contacto directo con heridas tratadas, ni con el material que haya estado en contacto con heridas tratadas.

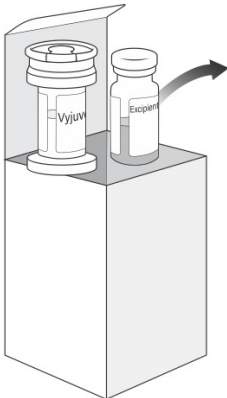
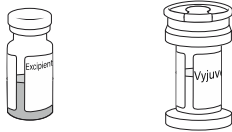
Preparación previa a la administración

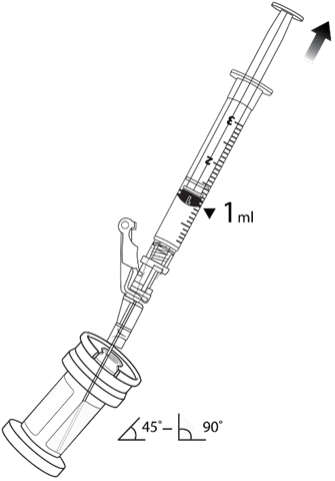
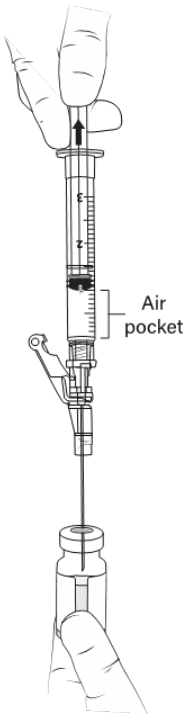
Siga los pasos que se indican a continuación para la preparación de Vyjuvek.

Cada caja contiene un vial de suspensión (1 ml) y un vial de gel (1,5 ml)

La concentración del medicamento es de 2×10^9 UFP/ml después de la mezcla.

Tabla 1. Preparación previa a la administración

	Paso 1	Paso 2
Antes de su uso, los viales deben sacarse de la caja y dejarse a temperatura ambiente. (Paso 1). Una vez que los viales se hayan descongelado (durante aproximadamente 30 minutos), no pueden volver a congelarse. (Paso 2). Inspeccione visualmente el vial de suspensión. La suspensión puede contener partículas de color blanco a blanquecino que son inherentes al producto. El color de la suspensión puede variar de amarillo opalescente a incoloro. No utilice este medicamento si observa partículas o decoloración. Inspeccione visualmente el vial de gel. El gel es un gel transparente, incoloro y viscoso. No utilice el gel si observa partículas o decoloración. Invierta suavemente el vial de suspensión 4-5 veces para mezclar el contenido.		 Vial de gel (izquierda) Vial de suspensión de Vyjuvek (derecha)

Retire las tapas de los viales y limpie cada tapón del vial con un algodón empapado en alcohol. Deje que se sequen.		
Utilizando una técnica aséptica, extraiga 1 ml de suspensión descongelada (Paso 1) con una jeringa de 3 ml con aguja (p. ej., 16G o 18G). Transfiera 1 ml de suspensión descongelada al vial de gel descongelado. (Paso 2).	Paso 1  Vial de suspensión de Vyjuvek	Paso 2  Vial de gel
Sin retirar la aguja del vial de gel, tire de la aguja para que esté por encima del líquido, extraiga 1 ml de aire (bolsa de aire) para purgar el vial de gel tras introducir 1 ml de suspensión de Vyjuvek, y solo entonces retire la jeringa y la aguja y deséchelas. El vial con la suspensión y el gel combinados se denominará vial de Vyjuvek para el resto de estas instrucciones.	 Vial de Vyjuvek	

Coloque un algodón empapado en alcohol en el tapón del vial de gel y agite a mano enérgicamente el vial durante al menos 10 segundos. El gel excipiente debe incorporar la suspensión para formar un gel homogéneo.

Inspeccione visualmente el vial de Vyjuvek. El gel que contiene el principio activo puede contener partículas de color de blanco a blanquecino que son inherentes al medicamento. El medicamento mezclado, al igual que la suspensión, puede variar de color de amarillo opalescente a incoloro. No utilice este medicamento si observa partículas o decoloración.



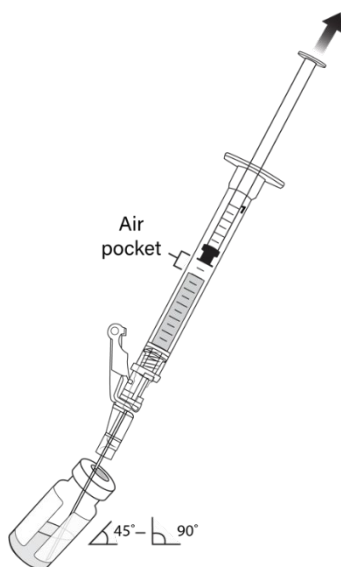
Vial de Vyjuvek

Conecte una aguja nueva (p ej., 16G o 18G) a una jeringa de 1 ml y extraiga lentamente 0,5 ml de Vyjuvek (**Paso 1**). No invierta el vial para extraer la jeringa de Vyjuvek.

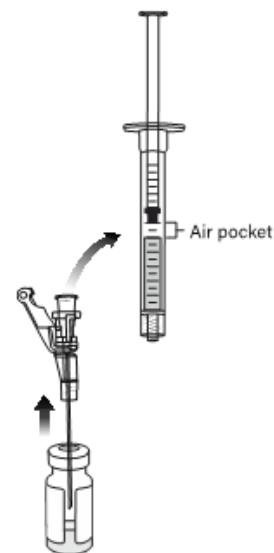
Sin retirar la aguja del vial, levante la punta de la aguja por encima de Vyjuvek y desconecte la jeringa, dejando la aguja dentro del tapón del vial (**Paso 2**).

Puede formarse una **bolsa de aire**, esto es normal.

Paso 1



Paso 2

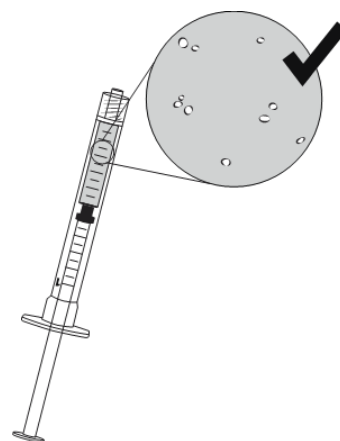
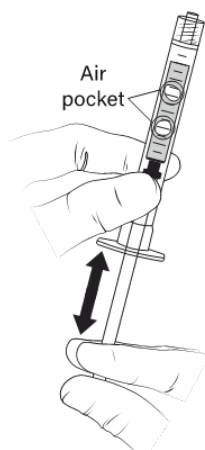


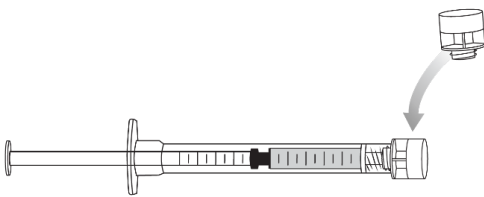
Vial de Vyjuvek

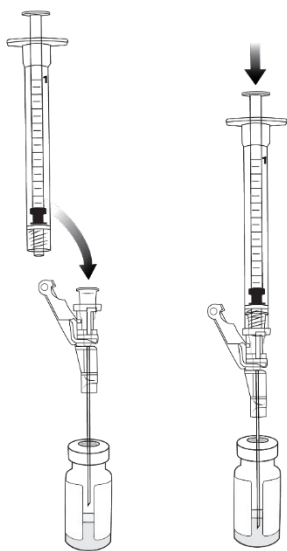
Manipule suavemente el émbolo hacia arriba y hacia abajo para retirar la bolsa de aire.

NO sacuda la jeringa para eliminar la bolsa de aire.

Pueden quedar pequeñas burbujas, esto es normal.



Tape la jeringa y apártela.	
------------------------------------	--

Tome la siguiente jeringa de 1 ml y conéctela a la aguja en el tapón del vial de gel y extraiga 0,5 ml de Vyjuvek, retire la bolsa de aire y cierre la jeringa. El volumen extraíble es de 2,0 ml (4×10^9 UFP). Repita el proceso según corresponda en función de la posología recomendada. Etiquete la jeringa con la identificación del paciente, el nombre del medicamento, el número de lote, la fecha de CAD y las condiciones de conservación. Evite cubrir las marcas de la jeringa necesarias para la administración. Coloque las jeringas de Vyjuvek con tapón en una bolsa de plástico sellable. Etiquete la bolsa de plástico con la identificación del paciente, el nombre del medicamento, el número de lote, la fecha de CAD y las condiciones de conservación. No pueden utilizarse más de 2 ml (cuatro jeringas de 0,5 ml) en la misma semana, ya que se trata de la dosis máxima semanal.	
--	--

Coloque una bolsa de plástico precintable con jeringas de Vyjuvek en un envase terciario isotérmico adecuado («envase exterior») para mantener una temperatura de transporte de entre 2 °C y 8 °C adecuada para el transporte y para protegerlas de la luz.

El envase exterior debe estar completamente cerrado para el transporte.

Abra el envase exterior diseñado para el transporte de jeringas preparadas con Vyjuvek únicamente en el lugar de administración.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

Se deben limpiar todas las superficies que puedan haber estado en contacto con beremagene geperpavec y desinfectar todos los derrames con un agente virucida como alcohol isopropílico al 70 %, peróxido de hidrógeno al 6 % o cloruro de amonio <0,4 %.

En caso de exposición accidental (p. ej., por salpicaduras en los ojos o las mucosas), lávelos con agua limpia durante al menos 5 minutos.

En caso de exposición a piel intacta o lesión por pinchazo de aguja, limpie bien la zona afectada con agua y jabón o con un desinfectante.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

Desinfecte los vendajes del primer cambio con un agente virucida, como alcohol isopropílico al 70 %, peróxido de hidrógeno al 6 % o cloruro de amonio <0,4 %, y deseche los vendajes desinfectados en una bolsa de plástico sellada separada en la basura doméstica o de acuerdo con los requisitos locales.

Cualquier jeringa con Vyjuvek o material utilizado o no utilizado que pueda haber estado en contacto con Vyjuvek (p. ej., agujas, jeringas, guantes, etc.) debe desecharse de conformidad con las directrices locales sobre residuos farmacéuticos.