

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyjuvek 5×10^9 unités formant plage /mL de suspension et gel pour gel

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Bérémagène géperpavec est un vecteur de thérapie génique dérivé du virus Herpes simplex de type 1 HSV-1, incomptétent pour la réPLICATION, qui a été génétiquement modifié pour exprimer le collagène humain de type VII (COL7) sous le contrôle du promoteur du cytomégalovirus humain (hCMV).

Bérémagène géperpavec est produit dans les cellules Vero par la technologie de l'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon contient 1 mL de volume extractible de suspension contenant 5×10^9 unités formant plage (UFP) de bérémagène géperpavec.

Après avoir mélangé 1 mL de la suspension avec le gel, Vyjuvek contient 5×10^9 UFP dans 2,5 mL. Le volume extractible est de 2,0 mL (4×10^9 UFP).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et gel pour gel.

La suspension est de couleur jaune opalescent à incolore après décongélation, depuis l'état congelé.

Le gel est visqueux et clair après décongélation.

4 INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vyjuvek est indiqué pour le traitement des plaies chez les patients atteints d'épidermolysse bulleuse dystrophique (EBD) présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), dès la naissance.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Vyjuvek doit être initié par des professionnels de santé expérimentés dans la prise en charge des patients atteints d'épidermolysse bulleuse dystrophique.

Posologie

Vyjuvek est appliqué par voie cutanée sur une ou plusieurs plaies, une fois par semaine, en petites

gouttelettes réparties sous forme de quadrillage, espacées l'une de l'autre d'environ 1 cm. Il est possible que toutes les plaies ne puissent pas être traitées à chaque séance de traitement.

La dose hebdomadaire totale maximale recommandée pour les enfants de la naissance à l'âge de 3 ans est de 1 mL (2×10^9 UFP). La dose totale hebdomadaire maximale recommandée pour les enfants âgés de plus de 3 ans, les adolescents et les adultes est de 2 mL (4×10^9 UFP).

Vyjuvek doit être appliqué sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient refermées avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Le traitement hebdomadaire des plaies précédemment traitées doit être privilégié en cas de réouverture. Vyjuvek ne doit pas être appliqué en l'absence de plaies.

Le tableau ci-dessous sert de référence pour la dose en fonction de la taille approximative de la plaie chez les enfants, les adolescents et les adultes.

Tableau 1. Dose par surface de la plaie

Surface de la plaie (cm ²) [*]	Dose (UFP) ^a	Volume (mL)
< 20	< 4×10^8	< 0,2
20 à < 40	4×10^8 à 8×10^8	0,2 à < 0,4
40 à 60	8×10^8 à < $1,2 \times 10^9$	0,4 à < 0,6
60 à < 200	$1,2 \times 10^9$ à < 4×10^9	0,6 à < 2

UFP = unités formant plage

a: La dose maximale chez les enfants de moins de 3 ans est de 1 mL (2×10^9) UFP.

En cas d'oubli d'une dose, Vyjuvek doit être administré dès que possible et la posologie hebdomadaire doit ensuite être reprise.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (voir la rubrique 4.4). Au cours de la préparation, de l'application et de l'élimination, des précautions appropriées doivent être prises. Un équipement de protection individuelle (p. ex. des gants, un masque et une protection oculaire) doit être porté lors de la manipulation de Vyjuvek.

Les femmes enceintes ne doivent pas préparer ou administrer Vyjuvek et doivent éviter tout contact direct avec les plaies traitées ou avec les pansements des plaies traitées (voir la rubrique 6.6).

Administration

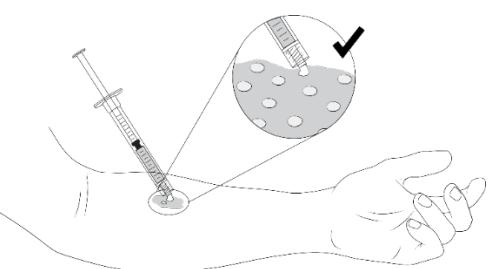
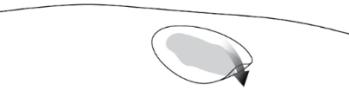
Pour usage cutané uniquement sur des plaies.

Avant toute utilisation cutanée, la suspension et le gel doivent être décongelés, et la suspension doit être mélangée au gel dans une pharmacie hospitalière. Pour des instructions détaillées sur la préparation, la durée de conservation après mélange, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle, la logistique et l'élimination de Vyjuvek, voir les rubriques 6.3 et 6.6.

Un professionnel de santé doit appliquer Vyjuvek, dans un établissement de santé (p. ex. en milieu hospitalier) ou à domicile. Si le professionnel de santé le juge approprié, des patients ou des aidants formés peuvent également appliquer Vyjuvek.

Les plaies doivent être nettoyées délicatement à l'aide d'un produit ne contenant pas d'agent virucide avant l'application cutanée. Les médicaments et les pommades appliqués sur la plaie doivent être éliminés et celle-ci doit être nettoyée avant l'administration de Vyjuvek afin de ne pas diminuer son activité (voir la rubrique 4.5).

Tableau 2. Étapes de l'administration

<p>Étape 1. La seringue contenant Vyjuvek doit être amorcée avant la première application en tirant le piston vers le bas et en le poussant vers le haut, de sorte qu'une gouttelette de Vyjuvek se forme à l'extrémité de la seringue.</p>	
<p>Étape 2. Vyjuvek doit être appliqué sur la plaie sélectionnée, en petites gouttelettes espacées d'environ 1 cm (largeur du bout du doigt), seule la gouttelette doit toucher la plaie.</p> <p>Seul le gel doit entrer en contact avec la peau. L'extrémité de la seringue ne doit pas toucher la peau afin d'éviter une contamination du gel contenu dans la seringue.</p>	
<p>Étape 3. Une fois que Vyjuvek a été appliqué sur la plaie, un pansement hydrophobe doit recouvrir la plaie. Le pansement doit être coupé à une taille légèrement supérieure à celle de la plaie, mais peut varier en fonction des préférences du patient.</p> <p>Une fois que les gouttelettes de Vyjuvek sont recouvertes par le pansement hydrophobe, une couche mince et uniforme de Vyjuvek se formera sur la plaie.</p>	
<p>Étape 4. Le pansement standard doit être découpé à une taille plus grande que le pansement hydrophobe. Le pansement standard sera placé sur le pansement hydrophobe pour empêcher le contact du gel avec d'autres zones du corps ou des personnes de l'entourage.</p>	

Le pansement doit être laissé en place pendant environ 24 heures après l'application de Vyjuvek. Une fois les pansements de Vyjuvek retirés, le patient peut poursuivre ses soins classiques.

Vyjuvek doit continuer à être administré une fois par semaine jusqu'à la cicatrisation complète des plaies. En cas de réouverture de plaies préalablement traitées, Vyjuvek doit être de nouveau appliqué. Vyjuvek ne doit pas être appliqué en l'absence de plaies.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité du médicament biologique, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés.

Carcinome épidermoïde

Vyjuvek ne doit pas être appliqué sur des plaies présentant un diagnostic confirmé ou suspecté de carcinome épidermoïde. Vyjuvek peut tout de même être appliqué sur les autres plaies chez les patients qui développent un carcinome épidermoïde.

Transmission d'un agent infectieux

Bérémagène géperpavec ne se réplique pas dans les cellules. Il ne s'intègre pas à l'ADN natif et n'interagit pas avec celui-ci.

Bien que bérémagène géperpavec soit stérile, il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les professionnels de santé qui administrent Vyjuvek doivent par conséquent surveiller les patients afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection après le traitement et de les traiter de façon adéquate, si nécessaire.

Les personnes qui manipulent bérémagène géperpavec ou qui aident à changer les pansements doivent porter un équipement de protection (voir la rubrique 6.6).

Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les déchets relatifs aux pansements. Les aidants ou les professionnels de santé qui appliquent le gel doivent respecter l'obligation de recouvrir les plaies par des pansements. Il convient également de conseiller aux patients d'éviter de toucher ou de gratter les plaies afin d'empêcher toute contamination sur d'autres parties du corps ou de son entourage.

Suivi à long terme

Il est recommandé que les patients participent à une étude non interventionnelle internationale afin d'évaluer la sécurité à long terme de bérémagène géperpavec en conditions de vie réelle.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Vyjuvek. Les interactions avec des médicaments topiques n'ont pas été étudiées dans le cadre d'essais cliniques. Les autres médicaments topiques ne doivent pas être administrés en même temps que Vyjuvek.

La sécurité de l'immunisation par les vaccins vitaux vivants pendant ou après le traitement par Vyjuvek n'a pas été étudiée. Il n'existe aucune donnée suggérant que Vyjuvek pourrait avoir une incidence sur la capacité de l'organisme à réagir de manière appropriée à un vaccin contre le virus vivant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de bérémagène géperpavec chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur la toxicité pour la

reproduction (voir la rubrique 5.3).

L'utilisation de Vyjuvek n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si bérémagène géperpavec est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Vyjuvek ou de s'en abstenir en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucun essai non-clinique ni aucune étude clinique n'ont été réalisés pour évaluer l'effet de bérémagène géperpavec sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vyjuvek n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dix-huit patients (58 %) ont signalé au moins un effet indésirable lors de l'essai clinique. Les effets indésirables les plus couramment signalés étaient les frissons (9,7 %) et le prurit (9,7 %).

Aucun effet indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Tableau des effets indésirables

Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables sont basées sur toutes les fréquences des événements indésirables identifiés chez 31 patients exposés à bérémagène géperpavec pendant une durée médiane de 25 semaines dans l'étude de phase 3 randomisée et contrôlée par placebo chez un même sujet. Voir la rubrique 5.1 pour des informations sur les principales caractéristiques des patients inclus dans l'essai clinique.

Dans le tableau suivant, les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon MedDRA, par terme privilégié et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$); très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Effets indésirables

Classe par systèmes d'organes Terme préféré	Tous les sujets (N = 31)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Fréquent
Rhinorrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Prurit	Fréquent
Érythème	Fréquent
Rash	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Frissons	Fréquent

Population pédiatrique

Sur les 31 sujets de l'étude de phase 3, 19 (61 %) étaient des sujets pédiatriques (âgés de 17 ans ou moins), dont 3 (9,7 %) âgés de 3 ans ou moins. Sur les 19 patients pédiatriques, 8 étaient de sexe féminin (42 %).

Compte tenu de l'identité du produit, de son mode d'administration et de son confinement localisé, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Immunogénicité

Les preuves d'une exposition systémique au vecteur viral après une application cutanée de Vyjuvek sont limitées. Les anticorps dirigés contre le vecteur (HSV-1) et la protéine codée par le transgène (COL7) ont été évalués dans un sous-ensemble de participants de l'étude clinique randomisée et contrôlée par placebo chez un même sujet. Au total, 64 % des sujets évalués (14/22) étaient positifs aux anticorps anti-HSV-1 au début de l'étude. Six des huit sujets séronégatifs anti-HSV-1 ont été séroconvertis au cours de la 26^e semaine après un traitement par Vyjuvek. Chez les sujets pour lesquels des échantillons de sérum de référence et de fin d'étude correspondants étaient disponibles, des anticorps antimédicaments (ADA) dirigés contre COL7 ont été détectés chez 72 % (13/18) des sujets traités par Vyjuvek pendant 26 semaines au maximum. Aucune réponse immunitaire neutralisant n'a été observée lors d'une exposition initiale ou répétée à Vyjuvek. L'incidence de la séroconversion sur le maintien de l'effet du traitement est inconnue, car les données ne sont pas disponibles après 26 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de Vyjuvek n'a été signalé. Un traitement symptomatique et de soutien, jugé nécessaire par le professionnel de santé traitant, est conseillé en cas de surdosage.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Préparations pour le traitement des plaies et des ulcères, cicatrisants, code ATC: D03AX16

Mécanisme d'action

Bérémagène géperpavec est une thérapie génique basée sur un virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) modifié et incomptéte pour la réplication et contenant le gène codant pour la protéine COL7A1, ciblant la cause génétique sous-jacente de l'épidermolyse bulleuse dystrophique. Le vecteur HSV-1 appartient à la famille des virus de l'herpès humain (HHV) à ADN double brin. Lors de l'application cutanée sur les plaies, bérémagène géperpavec peut transduire à la fois les kératinocytes et les fibroblastes. Après l'entrée de bérémagène géperpavec dans les cellules, le génome du vecteur est déposé dans le noyau sans s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte et sans autre perturbation. Une fois dans le noyau, la transcription de *COL7A1* humain codé par le vecteur est initiée. Les produits de la transcription qui en résultent permettent la production et la sécrétion de COL7 par la cellule dans sa forme mature. Ces molécules de COL7 s'organisent en faisceaux longs et fins pour former des fibrilles d'ancrage. Les fibrilles d'ancrage maintiennent l'épiderme et le derme ensemble et sont essentielles au maintien de l'intégrité de la peau

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Vyjuvek chez les sujets âgés d'un an et plus atteints d'EBD, présentant une ou plusieurs mutations du gène *COL7A1*, a été évaluée dans un essai contrôlé randomisé. Tous les sujets de l'étude présentaient une EBD avec mutation(s) génétiquement confirmée(s) du gène *COL7A1*. Deux plaies comparables chez chaque sujet ont été sélectionnées et randomisées pour recevoir soit une application cutanée hebdomadaire de bérémagène géperpavec soit un placebo (gel seul) pendant 26 semaines. La dose hebdomadaire maximale totale a été définie en fonction de la tranche d'âge: les sujets âgés de ≥ 6 mois à < 3 ans ont reçu $1,6 \times 10^9$ UFP/semaine, les sujets de ≥ 3 ans à < 6 ans ont reçu $2,4 \times 10^9$ UFP/semaine, et les sujets âgés de ≥ 6 ans ont reçu $3,2 \times 10^9$ UFP/semaine.

L'étude a inclus 31 sujets (20 hommes et 11 femmes), dont 30 sujets atteints d'EBD autosomique récessive et un sujet avec une EBD autosomique dominante. La surface des plaies primaires traitées par bérémagène géperpavec était comprise entre 2 et 57 cm², 74 % des plaies étant d'une surface < 20 cm² et 19 % entre 20 et < 40 cm². La surface des plaies traitées par un gel placebo variait de 2 à 52 cm², 71 % des plaies étant < 20 cm² et 26 %, de 20 à < 40 cm². La plaie secondaire de plus grande taille traitée était ≥ 130 cm². L'âge moyen des sujets était de 17 ans (de un an à 44 ans), incluant 61 % de sujets pédiatriques (n = 19, âgés de un an à moins de 17 ans) et 9,7 % de sujets ayant moins de trois ans. Soixante-quatre pour cent des sujets étaient blanches ; 19 % étaient asiatiques et les autres étaient des indiens d'Amérique ou originaires d'Alaska.

L'efficacité a été évaluée sur la base d'une amélioration de la cicatrisation des plaies définie comme la différence dans le pourcentage de fermeture complète (100 %) de la plaie à 24 semaines, confirmée lors de deux visites consécutives de contrôle espacées de deux semaines d'intervalle, évaluée aux semaines 22 et 24 ou aux semaines 24 et 26, entre des plaies traitées par bérémagène géperpavec et celles traitées par le gel placebo. L'efficacité a également été évaluée par la différence de pourcentage de cicatrisation complète de la plaie évaluée aux semaines 8 et 10 ou aux deux semaines 10 et 12 entre des plaies traitées par bérémagène géperpavec et celles traitées par le gel placebo. La cicatrisation complète des plaies a été définie comme une fermeture à 100 % de la surface exacte de la plaie sélectionnée à l'inclusion de l'étude, décrite comme une ré-épithérialisation de la peau sans drainage, évaluée lors de deux visites consécutives à deux semaines d'intervalle. Les résultats en matière d'efficacité sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4. Critère d'évaluation principal et critère d'évaluation secondaire clé *

Délais d'évaluation de la fermeture de plaie	Plaies primaires exposées à bérémagène géperpavec (N = 31)	Plaies primaires exposées au placebo (N = 31)	Différence absolue (CI à 95 %)	Valeur p
Critère d'évaluation principal: cicatrisation complète de la plaie après 6 mois†‡	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24-68 %)	0,002
Critère d'évaluation secondaire clé: cicatrisation complète des plaies après 3 mois‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29-73 %)	< 0,001

*Les critères d'évaluation principal et secondaire ont été analysés dans la population en intention de traiter. Des méthodes d'imputation multiple ont été utilisées pour tenir compte des données manquantes. Les comptages fractionnés sont dus à la procédure d'imputation multiple utilisée pour l'analyse. Le test d'hypothèse a été réalisé en utilisant le test exact de McNemar.

†Les plaies primaires ont été évaluées aux semaines 22 et 24 ou aux semaines 24 et 26.

‡Les plaies primaires ont été évaluées aux semaines 8 et 10 ou aux semaines 10 et 12.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans l'essai de confirmation, des évaluations de l'exposition systémique ont été réalisées lors de visites hebdomadaires sur site clinique par quantification des génomes de bérémagène géperpavec présents dans des échantillons de sang et d'urine (excrétion du vecteur) par un test qPCR validé. Tous les échantillons de sang et tous les échantillons d'urine, sauf un, prélevés tout au long de l'étude avaient des valeurs inférieures à la limite de détection/quantification pour tous les sujets, indiquant l'absence d'exposition systémique significative des sujets au vecteur.

Pharmacocinétique clinique et excrétion

Les études sur la biodistribution et l'excrétion de vecteurs n'étaient qu'informatives mais ont indiqué une absence d'exposition systémique après application localisée et cutanée de bérémagène géperpavec.

5.3 Données de sécurité non-cliniques

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles avec administration de doses uniques et répétées dans le cadre d'études toxicologiques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de toxicité pour le développement et la reproduction des animaux n'a été menée.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets du bérémagène géperpavec sur la cancérogénèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Suspension

Glycérol (E422)
Chlorure de sodium
Phosphate dissodique (E339)
Chlorure de potassium (E508)
Hydrogénophosphate dipotassique (E340)

Gel

Hypromellose (E464)
Trométamol
Chlorure de sodium
Phosphate dissodique (E339)
Hydrogénophosphate dipotassique (E340)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Cartons non ouverts

2 ans lorsqu'ils sont conservés dans le congélateur.

Après décongélation

Si un congélateur n'est pas disponible, le ou les cartons peuvent être entreposés dans un réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C) pendant une durée maximale d'un mois.

Une fois conservé au réfrigérateur, le médicament ne doit pas être recongelé.

Après reconstitution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 168 heures (7 jours) à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si le mélange a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Les seringues peuvent être conservées à température ambiante pour une durée maximale de 8 heures.

Conditions de transport d'un produit reconstitué

Transportez le produit reconstitué à une température comprise entre 2 °C et 8 °C jusqu'au lieu d'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Cartons non ouverts

À conserver congelés entre -15 °C et -25 °C. À transporter congelés (< -20 °C).

Conservez les flacons dans le carton avant la décongélation afin de les protéger de la lumière.

Après décongélation et reconstitution

Pour les conditions de conservation après décongélation et après reconstitution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque carton de Vyjuvek contient un flacon de suspension et un flacon de gel.

Suspension

Volume extractible de 1 mL contenant 5×10^9 UFP dans un flacon en copolymère de cyclo-oléfines muni d'un bouchon en élastomère thermoplastique et d'un opercule vert.

Gel

Volume de remplissage de 1,5 mL dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère de bromobutyle et d'un opercule bleu.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (voir la rubrique 4.4). Au cours de la préparation, de l'administration et de l'élimination, des précautions appropriées doivent être prises. Un équipement de protection individuelle (p. ex. des gants, un masque et une protection oculaire) doit être porté lors de la manipulation de Vyjuvek.

Les professionnelles de santé ou les aidantes enceintes ne doivent pas administrer Vyjuvek et ne doivent pas entrer en contact direct avec des plaies traitées, ni avec tous les matériaux qui ont été en contact avec des plaies traitées.

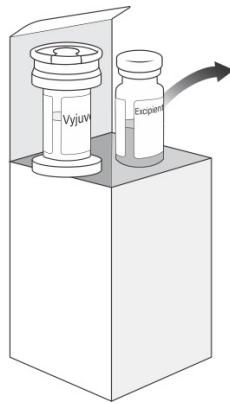
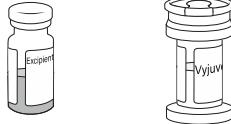
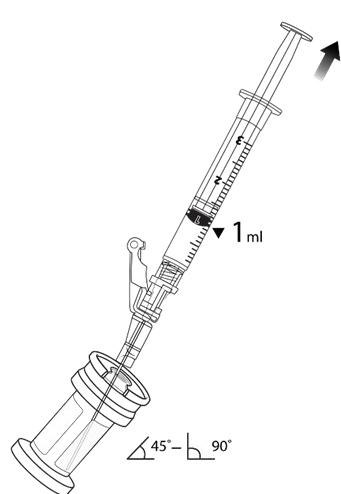
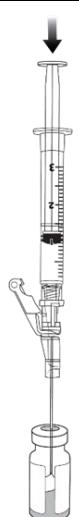
Préparation avant l'administration

Suivez les étapes ci-dessous pour la préparation de Vyjuvek.

Chaque carton contient un flacon de suspension (1 mL de volume extractible contenant 5×10^9 UFP) et un flacon de gel d'excipient (1,5 mL).

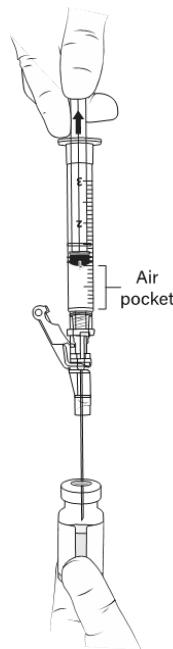
La concentration du médicament est de 2×10^9 UFP/mL après reconstitution.

Tableau 5. Étapes de préparation préalables à l'administration

Avant utilisation, les flacons congelés doivent être enlevés du carton et laissés à température ambiante. (Étape 1).	Étape 1	Étape 2
Une fois les flacons décongelés (pendant environ 30 minutes), ils ne peuvent pas être recongelés. (Étape 2)		
Inspectez visuellement le flacon de suspension. La suspension peut contenir des particules de couleur blanche à blanc cassé qui sont inhérentes au produit. La couleur de la suspension peut varier de jaune opalescent à incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration.		
Inspectez visuellement le flacon de gel. Le gel est clair, incolore et visqueux. N'utilisez pas le gel si vous remarquez des particules ou une décoloration.		
Retournez doucement le flacon de suspension 4 à 5 fois pour mélanger le contenu.		
Retirez les opercules des flacons et nettoyez chaque bouchon du flacon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool. Laissez-les sécher.		
En utilisant une technique aseptique, prélevez 1 mL de suspension décongelée (Étape 1) à l'aide d'une seringue de 3 mL munie d'une aiguille (p. ex. 16G ou 18G).		
Transférez 1 mL de suspension décongelée dans le flacon de gel décongelé. (Étape 2).		
	Flacon de suspension de Vyjuvek	Flacon de gel

Sans retirer l'aiguille du flacon de gel, tirez l'aiguille afin qu'elle se trouve au-dessus du liquide, retirez 1 mL d'air (**poché d'air**) pour ventiler le flacon de gel après l'ajout de 1 mL de suspension de Vyjuvek, puis retirez la seringue et l'aiguille et jetez-les.

Le flacon contenant la suspension et le gel combinés sera désigné sous le nom de flacon de Vyjuvek pour le reste des présentes instructions.

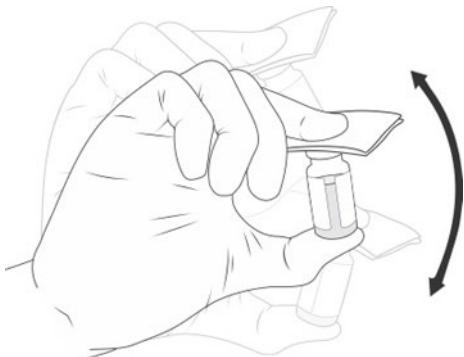


Flacon de Vyjuvek

Placez une compresse imbibée d'alcool sur le bouchon du flacon de gel et agitez le flacon vigoureusement à la main pendant au moins 10 secondes. Le gel d'excipient doit se mélanger à la suspension pour former un gel homogène.

Inspectez visuellement le flacon de Vyjuvek. Le gel contenant la substance active peut contenir des particules de couleur blanche à blanc cassé qui sont inhérentes au produit.

Le produit reconstitué, comme la suspension, peut varier en couleur du jaune opalescent à l'incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration.



Flacon de Vyjuvek

	Étape 1	Étape 2
<p>Raccordez une nouvelle aiguille (p. ex. 16G ou 18G) à une seringue de 1 mL et prélevez lentement 0,5 mL de Vyjuvek</p> <p>(Étape 1). Ne retournez pas le flacon pour retirer la seringue de Vyjuvek.</p> <p>Sans retirer l'aiguille du flacon, soulevez l'extrémité de l'aiguille au-dessus de la solution de Vyjuvek et débranchez la seringue, en laissant l'aiguille à l'intérieur du bouchon du flacon (Étape 2).</p> <p>Une poche d'air peut se former, ce qui est normal.</p>		

Flacon de Vyjuvek

<p>Manipulez doucement le piston vers le haut et vers le bas pour éliminer la poche d'air.</p> <p>NE TAPOTEZ PAS la seringue pour éliminer la poche d'air.</p> <p>Il peut subsister de petites bulles, ce qui est normal.</p>	
---	--

<p>Refermez la seringue et laissez-la de côté.</p>	
--	--

Retirez l'autre seringue de 1 mL et reliez-la à l'aiguille du bouchon du flacon de gel. Retirez 0,5 mL de Vyjuvek, retirez la poche d'air et bouchez la seringue. Le volume extractible est de 2,0 mL (4×10^9 UFP).

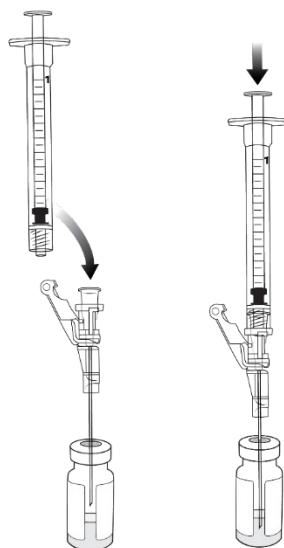
Le cas échéant, répétez l'opération en fonction de la posologie recommandée.

Étiquetez la seringue avec l'identifiant du patient, le nom du produit, le numéro de lot, la date de péremption et les conditions de conservation. Évitez de masquer les marques de la seringue nécessaires à l'application.

Placez les seringues de Vyjuvek munies d'un bouchon dans un sachet en plastique étanche.

Étiquetez le sachet en plastique avec l'identifiant du patient, le nom du produit, le numéro de lot, la date de péremption et les conditions de stockage.

Il ne doit pas être utilisé plus de 2 mL (quatre seringues de 0,5 mL) au cours de la même semaine, car il s'agit de la dose hebdomadaire maximale.



Placez le sachet en plastique étanche contenant des seringues de Vyjuvek dans un emballage tertiaire isotherme approprié («emballage extérieur») afin de maintenir une température de transport comprise entre 2 °C et 8 °C et de le protéger de la lumière.

L'emballage extérieur doit être entièrement fermé pour le transport.

L'emballage extérieur conçu pour le transport des seringues de Vyjuvek préparées, ne sera ouvert que sur le lieu d'administration.

Réception et stockage au lieu de l'administration

Après réception de l'emballage extérieur, conservez-le à température ambiante dans un endroit sécurisé, propre, hors de portée des enfants et exempt de toute contamination potentielle.

Seule la personne responsable de l'administration doit ouvrir l'emballage extérieur.

La personne responsable de l'administration doit vérifier que celui-ci est intact et qu'il n'y a aucun signe d'écoulement avant utilisation (voir la rubrique 4.2).

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales relatives aux déchets pharmaceutiques.

Toutes les surfaces susceptibles d'avoir été en contact avec du bérémagène géperpavec doivent être nettoyées et tous les écoulements doivent être désinfectés avec un agent virucide tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à moins de 0,4 %.

En cas d'exposition accidentelle par éclaboussures des yeux ou des muqueuses, rincez à l'eau pendant au moins 5 minutes.

En cas de contact avec une peau intacte ou en cas de lésion par piqûre d'aiguille, nettoyez soigneusement la zone touchée à l'aide de savon et d'eau et/ou d'un désinfectant.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé ou tout déchet matériel (p. ex. flacon, seringue, aiguille, matériel de nettoyage) susceptible d'avoir été en contact avec Vyjuvek doit être éliminé conformément aux recommandations locales en matière de déchets pharmaceutiques.

Désinfectez les pansements avec un agent virucide, tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à moins de 0,4 %, et éliminez les pansements désinfectés dans un sachet en plastique étanche distinct avec les déchets ménagers ou conformément aux exigences locales.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Pays-Bas

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1918/001

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23 avril 2025

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Krystal Biotech, Inc.
2100 Wharton Street,
Suite 701
Pittsburgh, PA 15203 États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Krystal Biotech Switzerland GMBH
Atrium Gebouw
Strawinskyalaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et les interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Vyjuvek dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit accepter le contenu et le format du programme pédagogique, y compris les supports de

communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où Vyjuvek est commercialisé, tout professionnel de santé (pharmacien, médecin prescripteur et/ou infirmier) ou patient/aidant susceptible de prescrire, utiliser ou surveiller l'administration de Vyjuvek ait accès aux supports pédagogiques suivants visant à mettre en évidence les risques potentiels importants de Vyjuvek. Ces supports seront traduits dans la langue locale afin de garantir la compréhension des mesures de réduction proposées par tous les utilisateurs.

Les supports pédagogiques destinés aux professionnels de santé sont les suivants:

- Guide à l'intention des professionnels de santé
- Vidéo sur la préparation de la dose de Vyjuvek
- Vidéo sur l'administration de Vyjuvek

Les supports pédagogiques destinés aux patients/aidants se composent des éléments suivants:

- Guide à l'intention des patients et des aidants
- Vidéo sur l'administration de Vyjuvek

Guide à l'intention des professionnels de santé

Le guide expliquera ce qui suit:

Préparation et administration

- Une formation sur la façon de préparer et d'administrer Vyjuvek, y compris un code QR avec accès à une vidéo sur la préparation et l'administration.
- La possibilité pour les professionnels de santé de commander un kit de démonstration pour faciliter la formation des professionnels de santé, des patients ou des aidants.

Stockage et transport

- Les conditions de conservation appropriées avant et après la reconstitution de Vyjuvek et la manipulation du médicament
- Les exigences relatives au transport des seringues préparées jusqu'au moment de l'administration (y compris la surveillance de la température et des durées)

Objectifs de l'administration et conseils aux patients/aidants

- Le schéma posologique approprié
- Les informations détaillées sur le pansement des plaies traitées
- Les mesures à prendre en considération pour prévenir toute exposition accidentelle
- Les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et en cas d'urgence
- Gestion appropriée des déchets biologiques
- Les professionnels de santé doivent fournir le guide du patient et de l'aidant et en discuter avec le patient/l'aidant.
- Les professionnels de santé devraient encourager les patients à participer à l'étude à long terme PASS-01.

Administration à domicile

- Les exigences relatives à l'administration à domicile, y compris la disponibilité et le moment de l'administration
- En cas d'administration à domicile, le médecin prescripteur doit établir un plan de traitement indiquant la dose appropriée et en hiérarchisant les plaies à traiter au début et la séquence des plaies à traiter par la suite.
- Aptitude du patient à recevoir le médicament à domicile par des professionnels de santé:
 - Formation des professionnels de santé qui administreront le médicament à domicile

- Éducation/conseil du patient et de l'aidant concernant l'administration à domicile, discuter et fournir un guide à l'intention des patients et des aidants
- Aptitude du patient à recevoir le médicament à domicile par un aidant ou par lui-même:
 - Il est exigé que l'administration de Vyjuvek soit réalisée au moins une fois par le patient/aidant sous la surveillance d'un professionnel de santé dans un établissement de santé (ou autant de fois que nécessaire pour respecter toutes les étapes)

Guide à l'intention des patients et des aidants

Le guide expliquera les points suivants:

- Une vidéo de formation sur l'administration (code QR avec accès à la vidéo sur l'administration)
- Comment l'administration de Vyjuvek est réalisée
- Les mesures à prendre pour prévenir une exposition accidentelle
- Les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et en cas d'urgence
- Les informations détaillées sur le pansement de la plaie traitée, y compris le changement et l'élimination des pansements
- La gestion appropriée des déchets biologiques
- La participation du patient dans une 'étude à long terme PASS-01.

Administration à domicile

- Les exigences relatives à l'administration à domicile, y compris la disponibilité et le moment de l'administration
- Les exigences relatives au transport de seringues préparées jusqu'au moment de l'administration (y compris les conditions de conservation et de durées)
- Les conditions de conservation appropriées de Vyjuvek et manipulation du médicament
- Dans le cas d'une administration à domicile par un aidant ou un patient, il faut qu'au moins une application de Vyjuvek soit administrée par le patient/aidant sous la surveillance d'un professionnel de santé (ou autant de fois que nécessaire pour respecter de toutes les étapes).
- Le médecin prescripteur a établi un plan de traitement indiquant la dose appropriée, les plaies prioritaires à traiter au début et la séquence des plaies à traiter ensuite.

Vidéo sur la préparation de la dose de Vyjuvek

La vidéo expliquera: toutes les étapes nécessaires à la reconstitution et à la préparation des seringues de Vyjuvek destinées à l'administration, y compris les conditions de transport des seringues préparées jusqu'au site d'administration conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'UE et à la notice.

Vidéo de l'administration de Vyjuvek

La vidéo expliquera: toutes les étapes de l'administration, y compris le pansement des plaies et l'élimination des déchets, conformément au RCP de l'UE et à la notice, ainsi qu'aux directives nationales sur le matériel génétiquement modifié et biologique.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date prévue
<p>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS): Afin de mieux caractériser la sécurité à long terme de Vyjuvek chez les patients dystrophiques présentant une épidermolyse bulleuse avec mutation(s) au niveau du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), y compris les patients âgés de moins de 6 mois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats d'une étude prospective non interventionnelle, internationale chez des patients traités par Vyjuvek dans les conditions de vie réelle.</p>	<p>Rapport final: 31 décembre 2034</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EXTÉRIEUR**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyjuvek 5×10^9 unités formant plage/mL suspension et gel pour gel
Bérémagène géperpavec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1 mL de volume extractible de suspension contenant 5×10^9 unités formant plage (UFP) de bérémagène géperpavec.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients dans la suspension: E422, chlorure de sodium, E339, E508, E340.

Excipients dans le gel: E464, trométamol, chlorure de sodium, E339 et E340.

Consultez la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension et gel pour gel

1 flacon de suspension, 1 mL
1 flacon de gel excipient de 1,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Usage cutané

À décongeler avant utilisation. La suspension doit être mélangée au gel avant utilisation.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations, scannez le code QR ou consultez le site: <http://ema.krystallabel.com/>

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -15 °C et -25 °C.

Conservez les flacons dans leur carton extérieur avant la décongélation afin de les protéger de la lumière.

Durée de conservation après décongélation: Un mois au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Date de décongélation _____. / _____. / _____. _____.

Une fois décongelé, ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Éliminez conformément aux directives locales relatives aux déchets pharmaceutiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskyalaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1918/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE FLACON (SUSPENSION)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Vyjuvek 5×10⁹ UFP/mL suspension pour gel
bérémagène géperpavec
Usage cutané

2. MODE D'ADMINISTRATION

À reconstituer avec le gel avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON (GEL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Gel pour Vyjuvek
Usage cutané

2. MODE D'ADMINISTRATION

À reconstituer avec la suspension

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient ou de l'aïdant

Vyjuvek 5×10^9 unités formant plage /mL suspension et gel pour gel bérémagène géperpavec

- Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Si vous êtes l'aïdant d'un patient qui doit recevoir Vyjuvek, la mention «vous» dans cette notice renvoie aux responsabilités qui vous incombent, sauf indication contraire.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Vyjuvek et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vyjuvek
3. Comment utiliser Vyjuvek
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Vyjuvek
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1 Qu'est-ce que Vyjuvek et dans quels cas est-il utilisé

Vyjuvek est une thérapie génique basée sur un virus modifié. Il contient la substance active bérémagène géperpavec, un virus génétiquement modifié codant pour la protéine humaine COL7. Vyjuvek est utilisé pour traiter les plaies chez les patients atteints d'un trouble génétique rare appelé épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), qui affecte principalement la peau. Il peut être utilisé dès la naissance. L'EBD est causé par un gène défectueux qui affecte la production de COL7, protéine qui unit les couches cutanées entre elles. Si cette protéine fait défaut ou ne joue pas son rôle de manière appropriée, les couches de la peau ne se joindront pas correctement. Ce qui fragilise énormément la peau et peut former des bulles.

Vyjuvek a été modifié de sorte que le virus contienne des copies fonctionnelles du gène défectueux identifié chez les patients atteints d'EBD. Le médicament apporte ces copies fonctionnelles du gène dans les cellules au niveau de la plaie afin d'aider la peau à cicatriser. Le virus modifié et le matériel génétique présent dans ce médicament ne modifient pas votre propre ADN.

2 Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vyjuvek

N'utilisez jamais Vyjuvek:

- si vous êtes allergique à bérémagène géperpavec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de vous administrer ou de vous faire administrer Vyjuvek si vous souffrez d'un type de cancer de la peau appelé carcinome épidermoïde. Vyjuvek ne doit pas être appliqué sur les plaies dont le diagnostic est confirmé ou suspecté d'être un carcinome épidermoïde. Chez les personnes qui développent un carcinome épidermoïde, Vyjuvek peut encore être appliqué sur des plaies au niveau d'une peau qui ne présente pas de carcinome épidermoïde confirmé ou suspecté.

Contact accidentel avec Vyjuvek

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Bien qu'il ne s'intègre pas à votre propre ADN, il convient d'éviter l'exposition accidentelle d'autres régions que la plaie.

Vous et/ou votre médecin ou votre infirmier/ère devez:

- Éviter tout contact direct avec les plaies traitées (p. ex. toucher ou gratter) et avec les pansements des plaies traitées pendant environ 24 heures après le traitement.
- Votre médecin ou infirmier/ère et votre aidant doivent porter un équipement de protection individuelle (gants, masque, protection des yeux, par exemple) lorsqu'ils administrent Vyjuvek et aident à changer les pansements de plaies et à les manipuler pour leur élimination (p. ex. des gants), (voir la rubrique 3 «Comment Vyjuvek est administré»).

Suivi à long terme

Les patients prenant ce médicament peuvent participer à une étude portant sur la sécurité à long terme de ce médicament. Discutez avec votre médecin ou votre infirmier/ère de cette étude et de la manière dont vous pouvez y participer.

Autres médicaments et Vyjuvek

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il n'existe aucune information sur la manière dont Vyjuvek pourrait réagir avec d'autres médicaments appliqués sur vos plaies. N'appliquez pas d'autres médicaments sur vos plaies en même temps que Vyjuvek. Une fois que Vyjuvek a été éliminé des plaies, les soins de routine peuvent reprendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament en association avec d'autres médicaments, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant d'être traité par Vyjuvek ou avant de manipuler Vyjuvek.

Les effets de ce médicament sur la grossesse et le fœtus ne sont pas connus. L'utilisation de Vyjuvek n'est pas recommandée lorsque vous êtes enceinte.

Vyjuvek n'a pas été étudié chez les femmes allaitantes. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Il est important d'informer votre médecin ou votre infirmier/ère si vous allaitez ou si vous prévoyez de le faire. Ils vous aideront ensuite à décider s'il convient d'arrêter l'allaitement ou s'il convient d'arrêter d'utiliser Vyjuvek, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour le bébé et du bénéfice de Vyjuvek pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vyjuvek ne devrait avoir que peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3 Comment utiliser Vyjuvek

Vyjuvek est réservé à un usage cutané sur les plaies uniquement. Vyjuvek est administré une fois par semaine par un médecin ou un infirmier/ère soit en milieu hospitalier, soit à domicile. Si votre médecin ou infirmier/ère le juge approprié, vous ou votre aidant pouvez également appliquer le médicament après avoir reçu une formation adéquate.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

La dose hebdomadaire maximale recommandée de Vyjuvek pour les enfants de moins de 3 ans est de 1 mL (2×10^9 UFP).

La dose hebdomadaire maximale recommandée de Vyjuvek pour les adultes et les enfants âgés de 3 ans et plus est de 2 mL (4×10^9 UFP).

Surface de la plaie (cm ²)*	Volume (mL)
< 20	< 0,2
20 à < 40	0,2 à < 0,4
40 à 60	0,4 à < 0,6
60 à < 200	0,6 à < 2

UFP = unités formant plage

*Vyjuvek doit être appliqué sur la plaie sélectionnée, en petites gouttelettes espacées d'environ 1 cm sur 1 cm (largeur du bout du doigt).

Il est possible que toutes les plaies ne puissent pas être traitées à chaque visite de traitement. Vyjuvek doit être appliqué sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient fermées avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Le traitement hebdomadaire des plaies précédemment traitées doit être privilégié en cas de réouverture. En l'absence de plaies, Vyjuvek ne doit pas être appliquée.

Comment appliquer Vyjuvek

La pharmacie hospitalière préparera Vyjuvek pour vous. Vyjuvek vous sera fourni en seringues fermées. Assurez-vous d'avoir le nombre correct de seringues en fonction de la posologie recommandée pour vous.

Préparation de la plaie

Les plaies doivent être nettoyées délicatement avant d'appliquer Vyjuvek.

- Retirez doucement tous les médicaments et pommades au niveau de la plaie.
- N'utilisez pas de produits susceptibles de contenir des agents antiviraux. Si vous n'êtes pas certain/e que tout votre matériel est exempt de ces agents, demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Préparation de la seringue

Les seringues de Vyjuvek seront fournies par la pharmacie hospitalière, dans un sachet en plastique placé dans un emballage isotherme approprié pour le transport jusqu'au lieu d'administration (p. ex. en milieu hospitalier ou à domicile) (voir la rubrique 5 «Comment conserver Vyjuvek»).

Après avoir reçu l'emballage isotherme, vous devez le conserver dans un endroit sûr et à température ambiante, propre et exempt de toute contamination potentielle.

- Seule la personne responsable de l'administration doit ouvrir l'emballage isotherme.
- La personne responsable de l'administration doit vérifier que l'emballage est intact et qu'il n'y a aucun signe d'écoulement avant utilisation.

Les femmes enceintes ne doivent pas préparer ou administrer Vyjuvek et doivent éviter tout contact direct avec la peau lors de l'application du médicament ou avec des pansements qui ont été en contact avec le médicament.

Un équipement de protection individuelle, des gants, un masque et une protection oculaire par exemple) doit être porté lors de la manipulation de Vyjuvek.

Préparez la seringue.

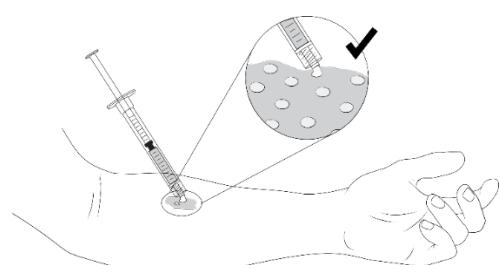
- Avec chaque nouvelle seringue, avant l'utilisation initiale, commencez en tirant légèrement le piston de la seringue vers le bas, puis en poussant doucement le piston vers le haut vers l'extrémité de la seringue.
- Une petite gouttelette de Vyjuvek doit se former à la pointe de la seringue.

Appliquez Vyjuvek sur la plaie sélectionnée, en petites gouttelettes espacées d'environ 1 cm sur 1 cm (largeur du bout du doigt), seule la gouttelette de Vyjuvek touchant la plaie.

L'extrémité de la seringue ne doit pas toucher la peau afin d'éviter une contamination du gel contenu dans la seringue.

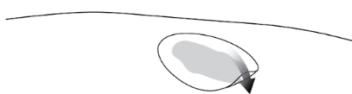
Le schéma de gouttelettes qui en résulte doit ressembler approximativement à un quadrillage.

La quantité de Vyjuvek appliquée peut varier en fonction de la diminution ou de l'augmentation de la taille de la plaie.



Une fois que Vyjuvek a été administré sur la plaie, recouvrir la plaie d'un pansement non absorbant et hydrophobe (un pansement qui n'absorbera pas Vyjuvek). Le pansement doit être découpé à une taille légèrement plus grande que la plaie, mais cela peut varier en fonction de votre préférence.

Une fois que les gouttelettes de Vyjuvek sont recouvertes par le pansement hydrophobe, une fine couche uniforme de Vyjuvek se forme au niveau de la plaie.



Un pansement standard doit être découpé à une taille plus grande que le pansement hydrophobe non absorbant. Couvrez le pansement non absorbant avec le pansement standard.



Laissez le pansement pendant environ 24 heures après le traitement.

Évitez de toucher ou de gratter les plaies traitées ou les pansements.

Après un changement de pansement avec Vyjuvek, vos soins de routine peuvent reprendre.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle (p. ex., par une éclaboussure dans les yeux ou les muqueuses), rincez à l'eau pendant au moins 5 minutes.

En cas d'exposition d'une peau intacte, nettoyez soigneusement la zone affectée avec du savon et de l'eau et/ou un désinfectant.

Toutes les surfaces de travail susceptibles d'avoir été en contact avec bérémagène géperpavec doivent être nettoyées et tous les écoulements doivent être désinfectés avec un agent antiviral tel que l'eau de Javel.

Élimination des seringues

Toute seringue de Vyjuvek usagée ou non utilisée ou tout matériau susceptible d'avoir été en contact avec Vyjuvek (gants, par exemple) doit être éliminé conformément aux recommandations locales concernant les déchets pharmaceutiques.

Changement et élimination de pansements pour plaies

Les personnes qui changent (ou aident à changer) les pansements de Vyjuvek et les manipulent pour les éliminer doivent porter des gants de protection.

Tous les pansements susceptibles d'avoir été en contact avec Vyjuvek doivent être désinfectés avec un agent antiviral, tel que l'eau de Javel. Les bandages désinfectés peuvent être placés dans un sachet en plastique étanche distinct dans les ordures ménagères ou conformément aux exigences locales.

Si vous avez des questions après avoir lu cette notice, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Combien de temps devez-vous utiliser Vyjuvek?

Vous devez continuer à utiliser le médicament une fois par semaine jusqu'à la cicatrisation complète des plaies. En cas de réouverture de plaies préalablement traitées, le médicament sera de nouveau appliqué. Il n'est peut-être pas possible d'appliquer Vyjuvek sur toutes les plaies à chaque traitement. Si vous n'avez pas de plaies, vous ne devez pas être traité(e) par Vyjuvek.

Si vous avez reçu plus de Vyjuvek que vous n'auriez dû

L'expérience clinique en cas de surdosage de Vyjuvek est limitée. En cas de surdosage, votre médecin ou votre infirmier/ère traitera les symptômes selon les besoins.

Si vous oubliez une dose de Vyjuvek

En cas d'oubli d'une dose, Vyjuvek doit être administré dès que possible, et les traitements hebdomadaires seront poursuivis. Il n'est pas recommandé d'interrompre votre traitement sans consulter au préalable votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4 Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude clinique étaient les suivants:

Fréquents (pouvant concerter jusqu'à une personne sur 10)

- Démangeaisons cutanées
- Frissons
- Rougeur de la peau
- Rash cutané
- Toux
- Écoulement nasal

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Appendice V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver Vyjuvek

Vous recevrez le médicament dans des seringues fermées placées dans un sachet en plastique étanche, dans un emballage isotherme approprié («emballage extérieur») pour le transport. Conservez ce médicament conformément aux recommandations de votre pharmacien.

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Votre pharmacien est responsable de la conservation adéquate du médicament. Les informations suivantes sont fournies pour votre pharmacien.

À conserver congelé entre -15 °C et -25 °C.

Conservez les flacons dans le carton avant la décongélation afin de les protéger de la lumière.

Après décongélation, le ou les cartons peuvent être conservés au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) pour une durée maximale d'un mois.

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 168 heures (7 jours) à une température de 2 à 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la reconstitution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Les seringues peuvent être laissées à température ambiante pendant une durée maximale de 8 heures.

N'utilisez pas ce médicament après la date indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage extérieur. La couleur des seringues peut varier de jaune opalescent à incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration.

Consultez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez des questions.

6 Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vyjuvek

- La substance active est bérémagène géperpavec. Un flacon contient 5×10^9 UFP de suspension de bérémagène géperpavec dans 1 mL.
- Les autres composants sont:
 - Suspension: glycérol (E422), chlorure de sodium, phosphate disodique (E339), chlorure de potassium (E508), phosphate dipotassique (E340).
 - Gel: hypromellose (E464), trométamol, chlorure de sodium, phosphate disodique (E339), phosphate dipotassique (E340).

Comment se présente Vyjuvek et contenu de l'emballage extérieur

Vyjuvek 5×10^9 UFP/mL est une suspension et un gel pour gel.

Suspension

Suspension opalescente de couleur jaune à incolore après décongélation. Elle est fournie dans un flacon en copolymère de cyclo-oléfines muni d'un bouchon vert en élastomère thermoplastique et contenant 1 mL de suspension.

Gel

Gel visqueux et clair après décongélation. Il est fourni dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon bleu en élastomère de bromobutyle et contenant 1,5 mL de gel.

Chaque carton contient un flacon de suspension et un flacon de gel.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Pays-Bas

Fabricant

Krystal Biotech Switzerland GMBH
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Des informations détaillées sur l'administration de ce produit sont également disponibles en scannant le code QR figurant ci-dessous ou sur le carton extérieur à l'aide d'un smartphone. Les mêmes informations sont également disponibles à l'URL suivante :

<http://ema.krystallabel.com/>

Code QR à inclure

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant utilisation.

Préparation et administration de Vyjuvek

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Au cours de la préparation, de l'administration et de l'élimination, des précautions appropriées doivent être prises. Un équipement de protection individuelle (p. ex. des gants, un masque et une protection oculaire) doit être porté lors de la manipulation de Vyjuvek.

Les professionnelles de santé ou les aidantes qui sont enceintes ne doivent pas administrer Vyjuvek et ne doivent pas entrer en contact direct avec des plaies traitées, ni avec tous les matériaux qui ont été en contact avec des plaies traitées.

Préparation avant l'administration

Suivez les étapes ci-dessous pour la préparation de Vyjuvek.

Chaque carton contient un flacon de suspension (1 mL) et un flacon de gel (1,5 mL).

La concentration du médicament est de 2×10^9 UFP/mL après reconstitution

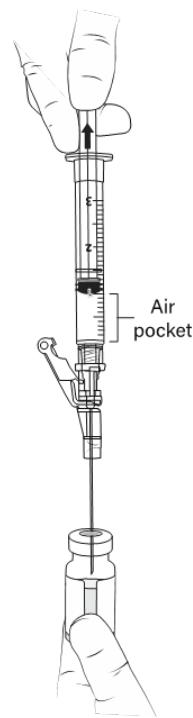
Tableau 1. Préparation avant l'administration

	Étape 1	Étape 2
<p>Avant utilisation, les flacons congelés doivent être enlevés du carton et laissés à température ambiante. (Étape 1).</p> <p>Une fois les flacons décongelés (pendant environ 30 minutes), ils ne peuvent pas être recongelés. (Étape 2)</p> <p>Inspectez visuellement le flacon de suspension. La suspension peut contenir des particules de couleur blanche à blanc cassé qui sont inhérentes au produit.</p> <p>La couleur de la suspension peut varier de jaune opalescent à incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou une décoloration.</p> <p>Inspectez visuellement le flacon de gel. Le gel est un gel clair, incolore et visqueux. N'utilisez pas le gel si vous remarquez des particules ou une décoloration.</p> <p>Retourner doucement le flacon de suspension 4 à 5 fois pour mélanger le contenu.</p> <p>Retirez les bouchons des flacons et nettoyez chaque bouchon du flacon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool. Laissez-les sécher.</p>		 Flacon en suspension de Vyjuvek (à gauche) Flacon de gel (à droite)

	Étape 1	Étape 2
<p>En condition d'asepsie, prélever 1 mL de suspension décongelée (Étape 1) à l'aide d'une seringue de 3 mL et d'une aiguille (p. ex. 16G ou 18G).</p> <p>Transférez 1 mL de suspension décongelée dans le flacon de gel décongelé (Étape 2).</p>		 Flacon en suspension de Vyjuvek

Sans retirer l'aiguille du flacon de gel, tirez l'aiguille de sorte qu'elle se trouve au-dessus du liquide, retirez 1 mL d'air (**poché d'air**) pour évacuer le flacon de gel après l'ajout de 1 mL de suspension de Vyjuvek, puis retirez la seringue et l'aiguille et jetez-les.

Le flacon contenant la suspension et le gel combinés sera désigné sous le nom de flacon de Vyjuvek pour le reste des présentes instructions.



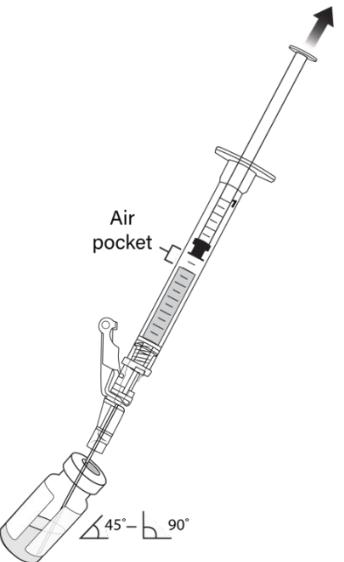
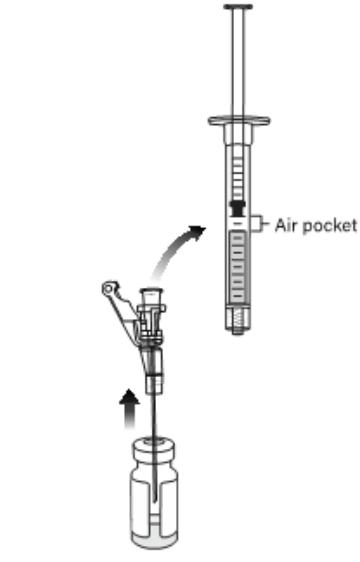
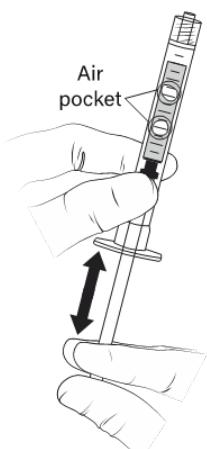
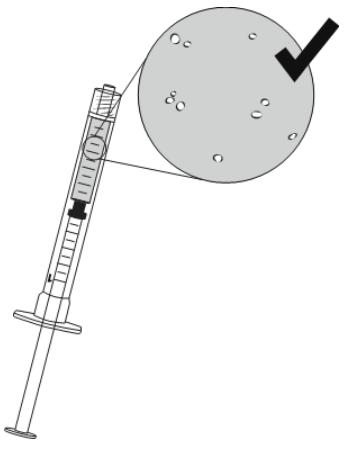
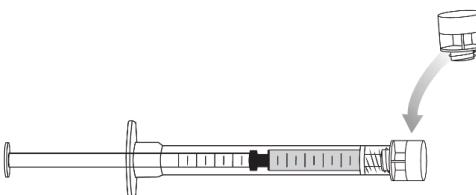
Flacon de Vyjuvek

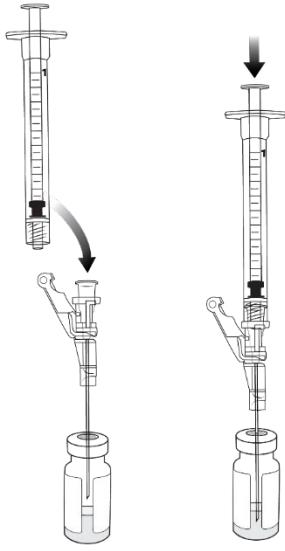
Placez une compresse imbibée d'alcool sur le bouchon du flacon de gel et agitez le flacon vigoureusement à la main pendant au moins 10 secondes. Le gel excipient doit se mélanger à la suspension pour former un gel homogène.

Inspectez visuellement le flacon de Vyjuvek. Le gel contenant la substance active peut contenir des particules de couleur blanche à blanc cassé qui sont inhérentes au produit. Le produit reconstitué, comme la suspension, peut passer d'une couleur jaune opalescente à l'incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou une décoloration.



Flacon de Vyjuvek

Fixez une nouvelle aiguille (p. ex. 16G ou 18G) à une seringue de 1 mL et prélevez lentement 0,5 mL de Vyjuvek (Étape 1). Ne retournez pas le flacon pour retirer la seringue remplie de Vyjuvek. Sans retirer l'aiguille du flacon, soulevez l'extrémité de l'aiguille au-dessus de la solution de Vyjuvek et débranchez la seringue, en laissant l'aiguille à l'intérieur du bouchon du flacon (Étape 2). Une poche d'air peut se former, ce qui est normal.	Étape 1  Flacon de Vyjuvek	Étape 2 
<p>Manipulez doucement le piston vers le haut et vers le bas pour éliminer la poche d'air.</p> <p>NE TAPOTEZ PAS la seringue pour enlever la poche à air.</p> <p>Il peut subsister de petites bulles, ce qui est normal.</p>		
<p>Rebouchez la seringue et laissez-la de côté.</p>		

<p>Prenez l'autre seringue de 1 mL et fixez-la à l'aiguille sur le bouchon du flacon de gel. Prélevez 0,5 mL de Vyjuvek, éliminez la poche d'air et bouchez la seringue. Le volume extractible est de 2,0 mL (4×10^9 UFP).</p> <p>Le cas échéant, répétez l'opération en fonction de la posologie recommandée.</p> <p>Étiquetez la seringue avec l'identifiant du patient, le nom du produit, le numéro de lot, la date de péremption et les conditions de conservation. Évitez de masquer les marques de la seringue nécessaires à l'administration.</p> <p>Placez les seringues fermées de Vyjuvek dans un sachet en plastique étanche.</p> <p>Étiquetez le sachet en plastique avec l'identifiant du patient, le nom du produit, le numéro de lot, la date de péremption et les conditions de conservation.</p> <p>Il ne doit pas être utilisé plus de 2 mL (quatre seringues de 0,5 mL) au cours de la même semaine, car il s'agit de la dose hebdomadaire maximale.</p>	
--	---

Placez le sachet en plastique étanche contenant des seringues remplies de Vyjuvek dans un emballage tertiaire isotherme approprié (« emballage extérieur ») afin de maintenir une température de transport comprise entre 2 °C et 8 °C et de le protéger de la lumière.

L'emballage extérieur doit être entièrement fermé pour le transport.

L'emballage extérieur conçu pour le transport des seringues remplies de Vyjuvek préparées, ne sera ouvert que sur le lieu d'administration.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Toutes les surfaces susceptibles d'avoir été en contact avec bérémagène gépermavec doivent être nettoyées et tous les écoulements doivent être désinfectés avec un agent virucide tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou <0,4 % le chlorure d'ammonium à moins de 0,4 %.

En cas d'exposition accidentelle (p. ex. lors d'éclaboussures dans les yeux ou sur les muqueuses), rincez avec de l'eau pendant au moins 5 minutes.

En cas d'exposition d'une peau intacte ou d'une lésion par piqûre d'aiguille, nettoyez soigneusement la zone touchée à l'aide de savon et d'eau et/ou d'un désinfectant.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Désinfectez les bandages après le premier changement de pansement avec un agent virucide, tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à moins de 0,4 %, et éliminez-les dans un sachet en plastique hermétique et distinct dans les déchets ménagers ou conformément aux exigences locales.

Toute seringue ou tout matériau contenant Vyjuvek utilisé ou non utilisé qui pourrait avoir été en contact avec Vyjuvek (p. ex. des aiguilles, des seringues, des gants, etc.) doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour les déchets pharmaceutiques.