

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyjuvek 5×10^9 unità formanti placche/mL sospensione e gel per gel

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Beremagene geperpavec è un vettore di terapia genica basato sul virus Herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) con deficit di replicazione, geneticamente modificato per esprimere la proteina del collagene umano di tipo VII (COL7) sotto il controllo del promotore del citomegalovirus umano (hCMV).

Beremagene geperpavec è prodotto in cellule Vero mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni flaconcino contiene 1 mL di volume estraibile di sospensione contenente 5×10^9 unità formanti placche (PFU) di beremagene geperpavec.

Dopo aver miscelato 1 mL della sospensione con il gel, Vyjuvek contiene 5×10^9 PFU in 2,5 mL. Il volume estraibile è di 2,0 mL (4×10^9 PFU).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Sospensione e gel per gel.

La sospensione è da giallo opalescente a incolore dopo lo scongelamento.

Il gel è viscoso e limpido dopo lo scongelamento.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vyjuvek è indicato per il trattamento delle ferite nei pazienti con epidermolisi bollosa distrofica (DEB) con mutazione/i nel gene della catena alfa 1 del collagene di tipo VII (COL7A1) dalla nascita.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Vyjuvek deve essere avviata da operatori sanitari esperti nella gestione di pazienti con epidermolisi bollosa distrofica.

Posologia

Vyjuvek è applicato per via cutanea sulla/e ferita/e una volta alla settimana in piccole gocce secondo uno schema a griglia, a circa 1 cm x 1 cm l'una dall'altra. Potrebbe non essere possibile trattare tutte le

ferite a ogni visita di trattamento.

La dose settimanale massima totale raccomandata per i bambini dalla nascita fino a 3 anni di età è di 1 mL (2×10^9 PFU). La dose settimanale massima totale raccomandata per i bambini di età superiore a 3 anni, gli adolescenti e gli adulti è di 2 mL (4×10^9 PFU).

Vyjuvek deve essere applicato sulle ferite finché si sono chiuse prima di selezionare nuove ferite da trattare. Il trattamento settimanale delle ferite precedentemente trattate deve essere considerato prioritario in caso di riapertura delle stesse. Se non sono presenti ferite, Vyjuvek non deve essere somministrato.

La tabella seguente contiene un riferimento sulla dose per dimensione approssimativa della ferita nei bambini, negli adolescenti e negli adulti.

Tabella 1. Dose per area della ferita

Superficie della ferita (cm ²)*	Dose (PFU) ^a	Volume (mL)
< 20	< 4×10^8	< 0,2
da 20 a < 40	da 4×10^8 a < 8×10^8	da 0,2 a < 0,4
da 40 a 60	da 8×10^8 a < $1,2 \times 10^9$	da 0,4 a < 0,6
da 60 a < 200	da $1,2 \times 10^9$ a < 4×10^9	da 0,6 a < 2

PFU= unità formanti placche.

a: la dose massima nei bambini di età inferiore a 3 anni è di 1 mL (2×10^9 PFU)

Se si dimentica una dose, Vyjuvek deve essere somministrato il prima possibile, riprendendo successivamente la somministrazione settimanale.

Popolazioni speciali

Popolazione geriatrica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (vedere paragrafo 4.4). Durante la preparazione, la somministrazione e lo smaltimento devono essere prese le opportune precauzioni. Durante la manipolazione di Vyjuvek è necessario indossare dispositivi di protezione individuale (ad esempio guanti, mascherina e occhiali).

Le donne in gravidanza non devono preparare o somministrare Vyjuvek e devono evitare il contatto diretto con le ferite trattate o le medicazioni delle ferite trattate (vedere paragrafo 6.6).

Somministrazione

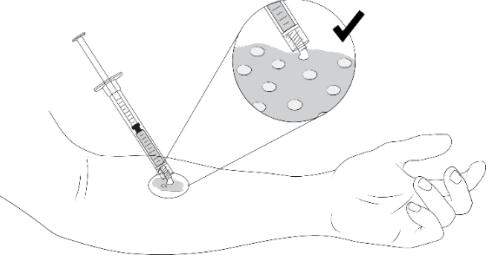
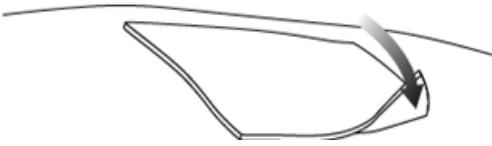
Esclusivamente per uso cutaneo su ferite.

Prima dell'uso cutaneo, la sospensione e il gel devono essere scongelati e la sospensione deve essere mescolata al gel in farmacia. Per istruzioni dettagliate sulla preparazione, il periodo di validità dopo la miscelazione, la somministrazione, le misure da adottare in caso di esposizione accidentale, la logistica e lo smaltimento di Vyjuvek, vedere i paragrafi 6.3 e 6.6.

Vyjuvek deve essere applicato da un operatore sanitario, in un ambiente sanitario (ad esempio, in ospedale) o in ambito domiciliare. Se ritenuto opportuno dall'operatore sanitario, anche i pazienti o i caregiver possono applicare Vyjuvek previa formazione.

Prima della somministrazione cutanea le ferite devono essere pulite delicatamente con un prodotto privo di agenti virucidi. Prima della somministrazione di Vyjuvek occorre rimuovere medicinali e unguenti dall'area della ferita, che deve essere pulita in modo che non venga inibita l'attività del medicinale (vedere paragrafo 4.5).

Tabella 2. Fasi della somministrazione

<p>Fase 1. La siringa di Vyjuvek deve essere caricata prima dell'inizio dell'applicazione tirando lo stantuffo verso il basso e spingendolo verso l'alto, in modo che all'estremità della siringa si formi una piccola goccia di Vyjuvek.</p>	
<p>Fase 2. Vyjuvek deve essere applicato sulla ferita selezionata in goccioline distanti l'una dall'altra circa 1 cm x 1 cm (la larghezza di un polpastrello) in cui solo la gocciolina tocca la ferita.</p> <p>Solo il gel deve venire a contatto con la pelle. L'estremità della siringa non deve toccare la pelle per evitare la contaminazione del gel contenuto nella siringa.</p>	
<p>Fase 3. Dopo la somministrazione di Vyjuvek sulla ferita, deve essere applicata una medicazione idrofobica. La medicazione deve essere tagliata in una misura leggermente superiore a quelle della ferita, ma può variare a seconda delle preferenze del paziente.</p> <p>Una volta che le goccioline di Vyjuvek sono coperte dalla medicazione idrofobica, all'interno della ferita si forma uno strato uniforme sottile di Vyjuvek.</p>	
<p>Fase 4. La medicazione standard deve essere tagliata di dimensioni maggiori rispetto alla medicazione idrofobica. La medicazione standard va posizionata sopra la medicazione idrofobica per impedire la diffusione del gel in altre zone del corpo o contatti ravvicinati.</p>	

La medicazione deve essere mantenuta per circa 24 ore dopo l'applicazione di Vyjuvek. Una volta rimosse le medicazioni, il paziente può proseguire con il suo standard di cura.

Vyjuvek deve continuare a essere somministrato settimanalmente fino alla chiusura delle ferite. Se le ferite trattate in precedenza si riaprono, Vyjuvek deve essere applicato nuovamente. Se non sono presenti ferite, Vyjuvek non deve essere somministrato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Carcinoma a cellule squamose

Vyjuvek non deve essere applicato su ferite con diagnosi confermata o sospetta di carcinoma a cellule squamose (SCC). In pazienti che sviluppano SCC Vyjuvek può comunque essere applicato su altre ferite.

Trasmissione di un agente infettivo

Beremagene geperpavec non si riproduce nelle cellule e non si integra nel DNA nativo né interagisce in altro modo con esso.

Sebbene la sterilità di beremagene geperpavec sia stata testata, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Vyjuvek devono quindi monitorare i pazienti al fine di verificare se insorgono segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

Le persone che manipolano beremagene geperpavec o che assistono nei cambi delle medicazioni devono indossare dispositivi di protezione (vedere paragrafo 6.6).

Le donne in gravidanza non devono manipolare le medicazioni usate. I caregiver o gli operatori sanitari che applicano il gel devono rispettare l'obbligo di coprire le ferite con delle medicazioni. Si deve inoltre consigliare ai pazienti di evitare di toccare o grattare i siti delle ferite per evitare la contaminazione di altre aree del corpo o contatti ravvicinati.

Monitoraggio a lungo termine

Si prevede che i pazienti vengano arruolati in uno studio non interventistico multinazionale per valutare la sicurezza a lungo termine di beremagene geperpavec in un contesto di *real-world*.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Vyjuvek. Le interazioni con medicinali per uso topico non sono state esaminate in sperimentazioni cliniche. Non devono essere somministrati altri medicinali per uso topico in concomitanza con Vyjuvek.

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Vyjuvek non è stata studiata. Non vi sono dati che suggeriscano che Vyjuvek possa interferire con la capacità dell'organismo di rispondere adeguatamente a un vaccino a virus vivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di beremagene geperpavec in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Vyjuvek non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se beremagene geperpavec sia escreto nel latte materno.

Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Vyjuvek tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi preclinici o clinici per valutare l'effetto di beremagene geperpavec sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vyjuvek non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Diciotto pazienti (58%) esaminati in sede di sperimentazione clinica hanno segnalato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state brividi (9,7%) e prurito (9,7%).

Nessuna reazione avversa ha comportato la sospensione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Salvo indicazione contraria, le frequenze delle reazioni avverse si basano su tutte le frequenze degli eventi avversi causali individuati in 31 pazienti esposti a beremagene geperpavec per una durata media di 25 settimane nello studio di fase 3 randomizzato intra-soggetto controllato con placebo. Vedere paragrafo 5.1 per informazioni sulle principali caratteristiche dei pazienti esaminati in sede di sperimentazione clinica.

Nella tabella seguente sono elencate le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA, al termine preferito e alla frequenza. In ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi Termine preferito	Tutti i soggetti (N = 31)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Comune
Rinorrea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	

Prurito	Comune
Eritema	Comune
Eruzione cutanea	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Brividi	Comune

Popolazione pediatrica

Dei 31 soggetti dello studio di fase 3, 19 (61%) erano soggetti pediatrici (di età pari o inferiore a 17 anni), di cui 3 (9,7%) di età pari o inferiore a 3 anni. Dei 19 soggetti pediatrici, 8 erano di sesso femminile (42%).

Data l'identità del prodotto, la sua via di somministrazione e il suo contenimento localizzato, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere uguali a quelli degli adulti.

Immunogenicità

Le evidenze di esposizione sistemica al vettore a seguito dell'applicazione cutanea di Vyjuvek sono state minime. Gli anticorpi contro il vettore virale (HSV-1) e la proteina transgenica (COL7) sono stati valutati in un sottogruppo di soggetti esaminati nello studio clinico randomizzato, intra-soggetto, controllato con placebo. In totale, il 64% dei soggetti valutati (14/22) era positivo agli anticorpi anti-HSV-1 al basale. Sei degli otto soggetti sieronegativi agli anticorpi anti-HSV-1 hanno sieroconvertito alla settimana 26 dopo il trattamento con Vyjuvek. Nei soggetti con campioni di siero sia al basale che a fine studio sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco (ADA) contro COL7 nel 72% (13/18) dei soggetti trattati con Vyjuvek per un massimo di 26 settimane. Non è stata osservata immunità neutralizzante nel caso di una prima esposizione o di un'esposizione ripetuta a Vyjuvek. L'impatto della sieroconversione sul mantenimento dell'effetto del trattamento non è noto in quanto non sono disponibili dati dopo 26 settimane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio di Vyjuvek. In caso di sovradosaggio si consiglia un trattamento sintomatico e di supporto, se ritenuto necessario dall'operatore sanitario curante.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni per il trattamento di ferite e ulcere, cicatrizzanti, codice ATC: D03AX16

Meccanismo d'azione

Beremagene geperpavec è una terapia genica basata su un virus Herpes simplex 1 (HSV-1) ingegnerizzato e con deficit di replicazione, codificato dal gene COL7A1, che mira la causa genetica sottostante dell'epidermolisi bollosa distrofica. Il vettore HSV-1 appartiene alla famiglia del virus

dell'herpes umano (HHV) dei virus con DNA a doppio filamento. In seguito ad applicazione cutanea sulle ferite, beremagene geperpavec può trasdurre sia cheratinociti sia fibroblasti. Dopo che il vettore beremagene geperpavec entra nelle cellule, il suo genoma vettore si deposita nel nucleo senza integrarsi nel DNA delle cellule ospiti o interferire in altro modo. Una volta nel nucleo, inizia la trascrizione di *COL7A1* umano codificato. I trascritti risultanti consentono la produzione e la secrezione di COL7 da parte della cellula nella sua forma matura. Queste molecole di COL7 si organizzano in fasci lunghi e sottili che formano fibrille di ancoraggio. Le fibrille di ancoraggio tengono insieme l'epidermide e il derma e sono essenziali per mantenere integra la pelle.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Vyjuvek in soggetti di età pari o superiore a un anno con DEB e mutazione o mutazioni nel gene *COL7A1* è stata valutata in una sperimentazione controllata randomizzata. Tutti i soggetti dello studio presentavano DEB con mutazioni geneticamente confermate nel gene *COL7A1*. In ciascun soggetto sono state selezionate e randomizzate due ferite comparabili per ricevere l'applicazione cutanea di beremagene geperpavec o di placebo (solo gel) ogni settimana per 26 settimane. La dose settimanale massima totale è stata definita in base alla fascia di età: i soggetti da ≥ 6 mesi a < 3 anni hanno ricevuto $1,6 \times 10^9$ PFU/settimana, i soggetti da ≥ 3 anni a < 6 anni hanno ricevuto $2,4 \times 10^9$ PFU/settimana e i soggetti ≥ 6 anni hanno ricevuto $3,2 \times 10^9$ PFU/settimana.

Lo studio ha arruolato 31 soggetti (20 maschi e 11 femmine), tra cui 30 soggetti con DEB autosomica recessiva e un soggetto con DEB autosomica dominante. Le dimensioni delle ferite primarie trattate con beremagene geperpavec variavano da 2 a 57 cm^2 , con il 74% delle ferite $< 20 \text{ cm}^2$ e il 19% da 20 a $< 40 \text{ cm}^2$. Le dimensioni delle ferite trattate con il gel placebo variavano da 2 a 52 cm^2 , con il 71% delle ferite $< 20 \text{ cm}^2$ e il 26% da 20 a $< 40 \text{ cm}^2$. La ferita secondaria di maggiori dimensioni trattata era $\geq 130 \text{ cm}^2$. L'età media era di 17 anni (da 1 anno a 44 anni), di cui il 61% in età pediatrica (n=19, da 1 a < 17 anni) e il 9,7% in età inferiore ai 3 anni. Il 64% dei soggetti era bianco, il 19% asiatico e il resto era costituito da indiani d'America o nativi dell'Alaska.

L'efficacia è stata valutata sulla base del miglioramento della guarigione della ferita definito come la differenza nella percentuale di chiusura completa della stessa (100%) a 24 settimane, confermata in due visite di studio consecutive a 2 settimane di distanza l'una dall'altra, valutate alle settimane 22 e 24 o alle settimane 24 e 26, tra le ferite trattate con beremagene geperpavec e quelle trattate con il gel placebo. L'efficacia è stata valutata anche in base alla differenza nella percentuale di chiusura completa della ferita valutata alle settimane 8 e 10 o alle settimane 10 e 12 tra le ferite trattate con beremagene geperpavec e quelle trattate con il gel placebo. La guarigione completa della ferita è stata definita come chiusura della ferita al 100% dall'esatta area della ferita selezionata al basale, specificata come riepitelizzazione della cute senza drenaggio, valutata in due visite consecutive a distanza di due settimane l'una dall'altra. I risultati relativi all'efficacia sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4. Endpoint primario e principale endpoint secondario*

Punti temporali di valutazione della chiusura della ferita	Ferite primarie esposte a beremagene geperpavec (N = 31)	Ferite primarie esposte al placebo (N = 31)	Differenza assoluta (IC al 95%)	p value
Endpoint primario: guarigione completa della ferita a 6 mesi†‡	20,9 (67%)	6,7 (22%)	46 (24-68 %)	0,002
Principale endpoint secondario: guarigione completa della ferita a 3 mesi‡	21,9 (71%)	6,1 (20%)	51 (29-73%)	<0,001

Tabella 4. Endpoint primario e principale endpoint secondario*

Punti temporali di valutazione della chiusura della ferita	Ferite primarie esposte a beremagene geperpavec (N = 31)	Ferite primarie esposte al placebo (N = 31)	Differenza assoluta (IC al 95%)	p value
--	--	---	---------------------------------	---------

*Gli endpoint primari e i principali endpoint secondari sono stati analizzati nella popolazione intention-to-treat. Per tenere conto dei dati mancanti sono stati utilizzati metodi di imputazione multipla. I valori decimali sono dovuti alla procedura di imputazione multipla utilizzata per l'analisi. È stato effettuato un test di ipotesi utilizzando il test esatto di McNemar.

† Le ferite primarie sono state valutate alle settimane 22 e 24 o alle settimane 24 e 26.

‡ Le ferite primarie sono state valutate alle settimane 8 e 10 o alle settimane 10 e 12.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nella sperimentazione di conferma sono state effettuate valutazioni dell'esposizione sistemica durante visite settimanali presso il centro clinico mediante quantificazione dei genomi di beremagene geperpavec in campioni di sangue e urina (eliminazione/*shedding* del vettore), utilizzando un test qPCR convalidato. Tutti i campioni di sangue e tutti i campioni di urina, tranne uno, raccolti nel corso dello studio erano al di sotto del limite di rilevazione/quantificazione per tutti i soggetti, il che indica un'esposizione sistemica non significativa dei soggetti al vettore.

Farmacocinetica clinica e *shedding*

Gli studi di biodistribuzione e *shedding* del vettore si sono dimostrati di supporto e hanno indicato l'assenza di esposizione sistemica dopo somministrazione cutanea e localizzata di beremagene geperpavec.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di somministrazione a dose singola e ripetuta in studi tossicologici.

Non sono stati condotti studi di tossicità dello sviluppo e della riproduzione negli animali.

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di beremagene geperpavec sulla cancerogenesi, sulla mutagenesi o sulla compromissione della fertilità.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sospensione

Glicerolo (E422)
 Sodio cloruro
 Fosfato disodico (E339)
 Potassio cloruro (E508)
 Fosfato dipotassico (E340)

Gel

Ipromellosa (E464)
 Trometamolo

Sodio cloruro
Fosfato disodico (E339)
Fosfato dipotassico (E340)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Scatole non aperte

2 anni se conservate in congelatore.

Dopo lo scongelamento

Se non è disponibile un congelatore, le scatole possono essere conservate in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per un periodo massimo di 1 mese.

Una volta conservato in frigorifero, il medicinale non deve essere ricongelato.

Dopo la miscelazione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 168 ore (7 giorni) a 2-8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'impiego sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la miscelazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Le siringhe possono essere conservate a temperatura ambiente per un massimo di 8 ore.

Condizioni di trasporto del prodotto miscelato

Trasportare il prodotto miscelato a 2-8 °C fino al luogo di somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Scatole non aperte

Conservare congelato a temperature comprese tra -15 °C e -25 °C. Trasportare congelato (< -20 °C).

Conservare i flaconcini nella scatola prima dello scongelamento, per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo lo scongelamento e la miscelazione

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la miscelazione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola di Vyjuvek contiene un flaconcino di sospensione e un flaconcino di gel.

Sospensione

1 mL di volume estraibile contenente 5×10^9 PFU in un flaconcino di copolimero cicloolefinico con chiusura in elastomero termoplastico e tappo verde.

Gel

1,5 mL di volume di riempimento in un flaconcino di vetro tipo 1 separato con chiusura di elastomero bromobutilico e tappo blu.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (vedere paragrafo 4.4). Durante la preparazione, la somministrazione e lo smaltimento devono essere prese le opportune precauzioni. Durante la manipolazione di Vyjuvek è necessario indossare dispositivi di protezione individuale (ad esempio guanti, mascherina e occhiali).

Gli operatori sanitari o i caregiver in gravidanza non devono somministrare Vyjuvek e non devono entrare in contatto diretto con le ferite trattate o con tutto il materiale che è stato a contatto con le medesime.

Preparazione pre-somministrazione

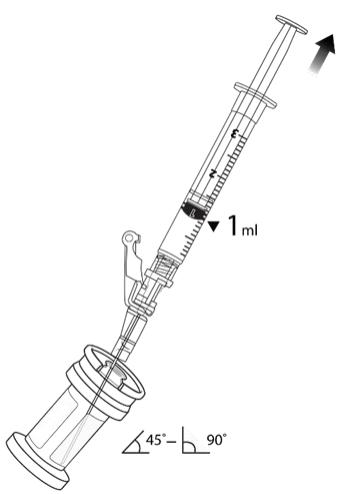
Per la preparazione di Vyjuvek seguire i seguenti passaggi.

Ogni scatola contiene un flaconcino di sospensione (1 mL di volume estraibile contenente 5×10^9 PFU) e un flaconcino di gel eccipiente (1,5 mL).

La concentrazione del medicinale è di 2×10^9 PFU/mL dopo la miscelazione.

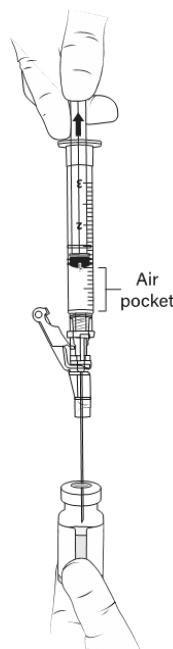
Tabella 5. Passaggi di preparazione prima della somministrazione

	Fase 1	Fase 2

<p>Prima dell'uso i flaconcini congelati devono essere rimossi dalla scatola e lasciati a temperatura ambiente (Fase 1).</p>		
<p>Una volta scongelati (per circa 30 minuti) i flaconcini non possono essere nuovamente congelati (Fase 2).</p>		
<p>Controllare visivamente il flaconcino della sospensione. La sospensione può contenere particelle di colore da bianco a biancastro che sono parte integrante del prodotto. La sospensione può variare da giallo opalescente a incolore. Non usare questo medicinale se si nota un'alterazione del colore.</p>		
<p>Controllare visivamente il flaconcino di gel. Il gel è limpido, incolore e viscoso. Non usare il gel se si nota la presenza di particelle o un'alterazione del colore.</p>		
<p>Capovolgere delicatamente il flaconcino della sospensione 4-5 volte per mescolarne il contenuto.</p>		Flaconcino di sospensione Vyjuvek (a destra)
<p>Rimuovere i tappi dai flaconcini e pulirne il dispositivo di chiusura con un tampone imbevuto di alcol. Lasciare asciugare.</p>		Flaconcino di gel (a sinistra)
<p>Utilizzando una tecnica asettica, prelevare 1 mL di sospensione scongelata (Fase 1) mediante una siringa da 3 mL e un ago (ad es. 16G o 18G).</p>	Fase 1	Fase 2
<p>Trasferire 1 mL di sospensione scongelata nel flaconcino di gel scongelato (Fase 2).</p>		
	Flaconcino di sospensione Vyjuvek	Flaconcino di gel

Senza estrarlo dal flaconcino del gel, tirare l'ago in modo che rimanga al di sopra del liquido, eliminare 1 mL di aria (**sacca d'aria**) per sfiatare il flaconcino del gel dopo aver aggiunto 1 mL di sospensione Vyjuvek, e solo allora estrarre la siringa e l'ago e gettarli.

Per il resto di queste istruzioni, il flaconcino contenente la combinazione di sospensione e gel è denominato flaconcino di Vyjuvek.



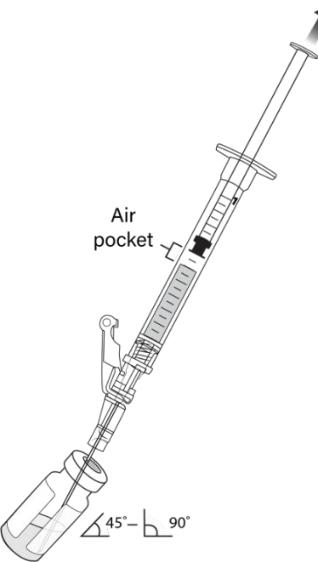
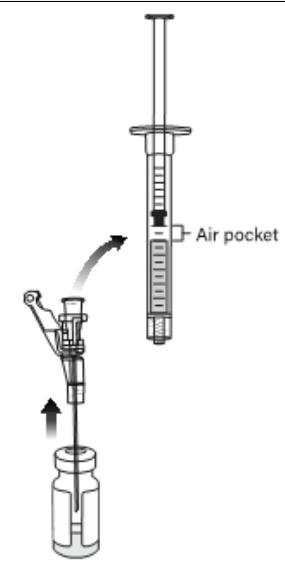
Flaconcino di Vyjuvek

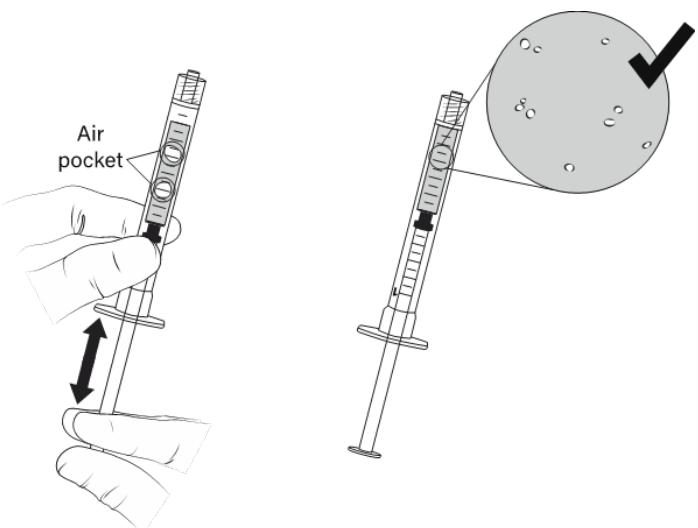
Posizionare un tampone imbevuto di alcol sulla chiusura del flaconcino di gel e agitarlo vigorosamente con la mano per almeno 10 secondi. Il gel eccipiente deve incorporare la sospensione per formare un gel omogeneo.

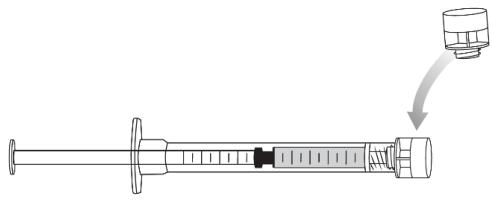
Controllare visivamente il flaconcino di Vyjuvek. Il gel contenente il principio attivo può presentare particelle di colore da bianco a biancastro che sono parte integrante del prodotto.
Il colore del prodotto miscelato, come quello della sospensione, può variare da giallo opalescente a incolore. Non usare questo medicinale se si nota un'alterazione del colore.



Flaconcino di Vyjuvek

<p>Inserire un nuovo ago (ad es. 16G o 18G) su una siringa da 1 mL e prelevare lentamente 0,5 mL di Vyjuvek (Fase 1). Non capovolgere il flaconcino per ritirare la siringa di Vyjuvek.</p> <p>Senza estrarre l'ago dal flaconcino, sollevarne la punta al di sopra del medicinale Vyjuvek e staccare la siringa lasciando l'ago inserito nella chiusura del flaconcino (Fase 2).</p> <p>Può formarsi una sacca d'aria: è normale.</p>	Fase 1 	Fase 2 
Flaconcino di Vyjuvek		

<p>Muovere delicatamente lo stantuffo verso l'alto e verso il basso per eliminare la sacca d'aria.</p> <p>NON picchiettare sulla siringa per eliminare la sacca d'aria.</p> <p>Possono rimanere piccole bolle: è normale.</p>	
---	---

<p>Porre il cappuccio sulla siringa e lasciarla da parte.</p>	
---	--

Prendere la successiva siringa da 1 mL, collocarla sull'ago inserito nella chiusura del flaconcino di gel e prelevare 0,5 mL di Vyjuvek, eliminare la sacca d'aria e porre il cappuccio sulla siringa. Il volume estraibile è di 2,0 mL (4×10^9 PFU).

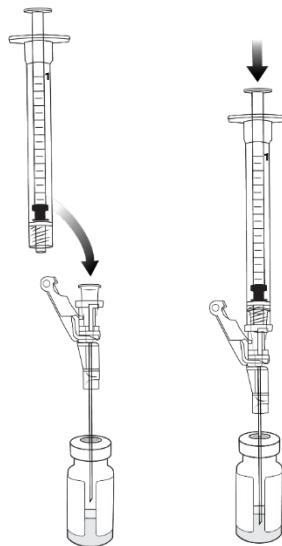
Ripetere opportunamente in base alla posologia raccomandata.

Etichettare la siringa con l'identificativo del paziente, il nome del prodotto, il numero del lotto, la data di scadenza e le condizioni di conservazione. Evitare di coprire i segni della siringa necessari per la somministrazione.

Collocare le siringhe di Vyjuvek con tappo in una bustina di plastica sigillabile.

Etichettare la bustina di plastica con l'identificativo del paziente, il nome del prodotto, il numero del lotto, la data di scadenza e le condizioni di conservazione.

Nella stessa settimana non possono essere utilizzati più di 2 mL (quattro siringhe da 0,5 mL), che corrispondono alla dose massima settimanale.



Collocare la bustina di plastica sigillabile con le siringhe di Vyjuvek in un apposito contenitore terziario isolato ("contenitore esterno") per mantenere una temperatura di trasporto compresa tra 2 °C e 8 °C adatta al trasporto e per proteggerle dalla luce.

Il contenitore esterno deve essere completamente chiuso per il trasporto.

Aprire il contenitore esterno, progettato per il trasporto delle siringhe preparate di Vyjuvek, solo nel luogo di somministrazione.

Ricevimento e conservazione presso il centro di somministrazione

Dopo aver ricevuto il contenitore esterno, conservarlo in un luogo sicuro, a temperatura ambiente, pulito, al di fuori della portata dei bambini e privo di potenziali contaminazioni.

Solo la persona responsabile della somministrazione deve aprire il contenitore esterno.

Prima dell'uso, la persona responsabile della somministrazione deve controllare che il contenitore esterno sia intatto e che non ci siano segni di perdite (vedere paragrafo 4.2).

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale devono essere seguite le indicazioni locali per i rifiuti farmaceutici.

Tutte le superfici che possono essere venute a contatto con beremagene geperpavec devono essere pulite e tutte le fuoriuscite devono essere disinfectate con un agente virucida, come alcool isopropilico al 70%, perossido di idrogeno al 6% o cloruro di ammonio < 0,4%.

In caso di esposizione accidentale attraverso uno schizzo negli occhi o sulle mucose, sciacquare con acqua pulita per almeno 5 minuti.

In caso di esposizione di pelle intatta o lesioni da puntura di ago, pulire accuratamente l'area interessata con acqua e sapone e/o un disinfectante.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Qualsiasi medicinale inutilizzato o materiale di scarto (ad es. flaconcino, siringa, ago, materiali usati per la pulizia) che potrebbe essere venuto a contatto con Vyjuvek deve essere smaltito in conformità alle indicazioni locali per i rifiuti farmaceutici.

Disinfettare le medicazioni con un agente virucida, come alcol isopropilico al 70%, perossido di idrogeno al 6% o cloruro di ammonio < 0,4%, e smaltire le medicazioni disinfectate in un sacchetto di plastica sigillato separato nei rifiuti domestici o conformemente alle prescrizioni locali.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskyalaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Paesi Bassi

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1918/001

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 aprile 2025

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Krystal Biotech, Inc.
2100 Wharton Street,
Suite 701
Pittsburgh, PA 15203 USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Krystal Biotech Switzerland GmbH
Atrium Gebouw
Strawinskyalaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'immissione in commercio di Vyjuvek in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educazionale, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del suddetto programma, con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ciascuno Stato membro in cui Vyjuvek è commercializzato, a tutti gli operatori sanitari (farmacisti, medici prescrittori e/o infermieri) e ai pazienti/ai caregiver che potrebbero prescrivere, utilizzare o supervisionare la somministrazione di Vyjuvek sia consentito l'accesso a/vengano forniti i seguenti pacchetti educazionali volti a evidenziare gli importanti rischi potenziali di Vyjuvek. Questi pacchetti saranno tradotti nella lingua locale per garantire la comprensione delle misure di mitigazione proposte da parte di tutti gli utenti.

Il materiale educazionale per gli operatori sanitari è costituito da

- Guida per gli operatori sanitari
- Video sulla preparazione della dose di Vyjuvek
- Video sulla somministrazione di Vyjuvek

Il materiale educazionale per il paziente/caregiver è costituito da:

- Guida per pazienti e caregiver
- Video sulla somministrazione di Vyjuvek

Guida per gli operatori sanitari

La guida illustra quanto segue

Preparazione e somministrazione

- Formazione su come preparare e somministrare Vyjuvek, compreso un codice QR con accesso a un video sulla preparazione e somministrazione.
- Possibilità per l'operatore sanitario di ordinare un kit dimostrativo per facilitare la formazione dell'operatore sanitario, del paziente o del caregiver.

Conservazione e trasporto

- Condizioni di conservazione corrette prima e dopo la miscelazione di Vyjuvek e manipolazione del medicinale
- Requisiti per il trasporto delle siringhe preparate al sito di somministrazione (compresa la sorveglianza della temperatura e della tempistica)

Obiettivi di somministrazione e consulenza ai pazienti/caregiver

- Il dosaggio appropriato e il piano di trattamento
- Informazioni dettagliate sulla medicazione della ferita trattata
- Misure da prendere in considerazione per evitare ulteriori esposizioni accidentali
- Interventi in caso di esposizione accidentale e in caso di emergenza
- Adeguata gestione dei rifiuti biologici
- Gli operatori sanitari devono fornire e discutere la guida per il paziente e il caregiver con gli interessati.
- Gli operatori sanitari devono invitare i pazienti a partecipare allo studio a lungo termine PASS-01.

Ambito domiciliare

- Requisiti per la somministrazione a domicilio, compresa la disponibilità e la somministrazione tempestiva

- In caso di somministrazione a domicilio, il medico prescrittore deve stabilire un piano di trattamento nel quale indica la dose appropriata e definisce la priorità alle ferite da trattare inizialmente, specificando le ferite da trattare successivamente in un secondo momento.
- Idoneità del paziente alla somministrazione a domicilio da parte di operatori sanitari:
 - formazione degli operatori sanitari che somministreranno il medicinale in ambiente domestico
 - istruzione/consulenza per il paziente e il caregiver sulla somministrazione a domicilio e discussione e fornitura di una guida per il paziente e il caregiver
- Idoneità del paziente alla somministrazione a domicilio da parte del caregiver o del paziente:
 - necessità che almeno un'applicazione di Vyjuvek sia somministrata dal paziente/caregiver sotto la supervisione di un operatore sanitario in un ambiente sanitario (o quante più volte è necessario per eseguire correttamente tutte le fasi)

Guida per pazienti e caregiver

La guida illustra quanto segue

- Video di formazione sulla somministrazione (codice QR con accesso al video sulla somministrazione)
- Come viene eseguita la somministrazione di Vyjuvek
- Misure da prendere in considerazione per evitare esposizioni accidentali
- Interventi in caso di esposizione accidentale e in caso di emergenza
- Informazioni dettagliate sulla medicazione della ferita trattata, compresi il cambio e lo smaltimento delle medicazioni
- Adeguata gestione dei rifiuti biologici
- Invito al paziente a partecipare allo studio a lungo termine PASS-01

Ambito domiciliare

- Requisiti per la somministrazione a domicilio, compresa la disponibilità e la somministrazione tempestiva
- Requisiti per il trasporto delle siringhe preparate al sito di somministrazione (comprese le condizioni di conservazione e la tempistica)
- Condizioni di conservazione corrette di Vyjuvek e manipolazione del medicinale
- In caso di somministrazione a domicilio da parte di un caregiver o del paziente, è necessario che almeno un'applicazione di Vyjuvek sia somministrata dal paziente/caregiver sotto la supervisione di un operatore sanitario in un ambiente sanitario (o quante più volte è necessario per eseguire correttamente tutte le fasi)
- Il medico prescrittore ha definito un piano di trattamento riportando la dose appropriata e definendo la priorità alle ferite da trattare inizialmente, specificando le ferite da trattare successivamente in un secondo momento.

Video sulla preparazione della dose di Vyjuvek

Il video illustra: tutte le fasi necessarie per miscelare e preparare le siringhe di Vyjuvek per la somministrazione, comprese le condizioni di trasporto delle siringhe preparate al sito per la somministrazione, conformemente al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo dell'UE.

Video sulla somministrazione di Vyjuvek

Il video illustra: tutte le fasi della somministrazione, compresa la medicazione delle ferite e lo smaltimento dei rifiuti, conformemente al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo dell'UE e alle linee guida nazionali sul materiale geneticamente modificato e biologico.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza a lungo termine di Vyjuvek nei pazienti con epidermolisi bollosa distrofica con mutazione o mutazioni nel gene della catena alfa 1 del collagene di tipo VII (COL7A1), compresi i pazienti di età inferiore a 6 mesi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio prospettico, non interventistico e multinazionale in pazienti trattati con Vyjuvek in un contesto clinico di <i>real-world</i> e presentarne i risultati.	Relazione finale: 31 dicembre 2034

ALLEGATO III

**ETICHETTATURA E FOGLIO
ILLUSTRATIVO**

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vyjuvek 5×10^9 unità formanti placche/mL sospensione e gel per gel
beremagene geperpavec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 1 mL di volume estraibile di sospensione contenente 5×10^9 unità formanti placche (PFU) di beremagene geperpavec.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti della sospensione: E422, sodio cloruro, E339, E508, E340.

Eccipienti del gel: E464, trometamolo, sodio cloruro, E339 ed E340.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione e gel per gel

1 flaconcino di sospensione, 1 mL

1 flaconcino da 1,5 mL di gel eccipiente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso cutaneo.

Scongelare prima dell'uso. La sospensione deve essere miscelata con il gel prima dell'uso.

Includere il codice QR

Per maggiori informazioni scansionare il codice QR o visitare il sito: <http://ema.krystallabel.com/>

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare congelato a una temperatura compresa tra -15 °C e -25 °C.

Tenere i flaconcini nella confezione secondaria prima dello scongelamento, per proteggere il medicinale dalla luce.

Periodo di validità dopo lo scongelamento: 1 mese in frigorifero (2 °C-8 °C). Data di scongelamento
 / / .

Una volta scongelato, non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

Smaltire in conformità alle indicazioni locali sui rifiuti farmaceutici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskyalaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1918/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO (SOSPENSIONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vyjuvek 5×10^9 PFU/mL sospensione per gel

beremagene geperpavec

Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Miscelare con il gel prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO (GEL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Gel per Vyjuvek
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Miscelare con la sospensione

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente o il caregiver

Vyjuvek 5×10^9 unità formanti placche/mL sospensione e gel per gel beremagene geperpavec

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Se lei è la persona che si prende cura di un paziente che sarà trattato con Vyjuvek, il termine "lei" in questo foglio illustrativo si riferisce alla persona che assiste, salvo diversa indicazione.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vyjuvek e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Vyjuvek
3. Come usare Vyjuvek
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vyjuvek
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1 Cos'è Vyjuvek e a cosa serve

Vyjuvek è una terapia genica virale modificata. Contiene il principio attivo beremagene geperpavec, un virus geneticamente modificato che codifica per la proteina umana COL7.

Vyjuvek è utilizzato per il trattamento delle ferite in pazienti con una rara malattia genetica chiamata epidermolisi bollosa distrofica (DEB) con mutazione(i) nel gene della catena alfa1 del collagene di tipo VII (COL7A1), che colpisce principalmente la pelle. Può essere usato dalla nascita in poi. La DEB è causata da un gene difettoso che compromette la produzione della proteina COL7, che funge da collante per gli strati della pelle. Se questa proteina manca o non funziona adeguatamente, gli strati della pelle non si uniranno correttamente, rendendo la cute molto fragile e suscettibile alla formazione di vesciche.

Vyjuvek è stato modificato affinché il virus contenga copie funzionanti del gene difettoso presente nei pazienti con DEB. Il medicinale immette queste copie funzionanti del gene nelle cellule della ferita per aiutare la pelle a guarire. Il virus modificato e il materiale genetico contenuto in questo medicinale non modificano il suo DNA.

2 Cosa deve sapere prima di usare Vyjuvek

Non usi Vyjuvek:

- se è allergico a beremagene geperpavec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Vyjuvek se ha un tipo di tumore della pelle chiamato carcinoma a cellule squamose. Vyjuvek non deve essere applicato su ferite con diagnosi confermata o sospetta di carcinoma a cellule squamose. Nelle persone che sviluppano un carcinoma a cellule squamose, Vyjuvek può comunque essere applicato a ferite sulla pelle che non presentano un carcinoma a cellule squamose confermato o sospetto.

Contatto accidentale con Vyjuvek

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Sebbene non si integri con il suo DNA, è opportuno evitare l'esposizione accidentale di zone diverse dalla pelle ferita.

Lei e/o il medico o l'infermiere dovete:

- evitare il contatto diretto con le ferite trattate (ad esempio, toccandole o grattandole) e con le medicazioni delle ferite trattate per circa 24 ore dopo il trattamento;
- il medico o l'infermiere e chi la assiste devono indossare dispositivi di protezione individuale (ad es. guanti, mascherina, occhiali) durante la somministrazione di Vyjuvek e nel prestare assistenza durante il cambio delle medicazioni e il loro smaltimento (ad es. guanti); vedere paragrafo 3 "Come usare Vyjuvek".

Monitoraggio a lungo termine

I pazienti che assumono questo medicinale possono partecipare a uno studio sulla sua sicurezza a lungo termine. Si rivolga al medico o all'infermiere per maggiori informazioni su questo studio e su come partecipare.

Altri medicinali e Vyjuvek

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non vi sono informazioni su come Vyjuvek potrebbe reagire con altri medicinali applicati alle ferite. Non applicare altri medicinali alle ferite insieme a Vyjuvek. Una volta che Vyjuvek è stato pulito dalle ferite, le cure di routine possono riprendere.

Se ha dubbi sull'uso di questo medicinale in associazione ad altri medicinali, consulti il medico o l'infermiere.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o all'infermiere prima di essere trattato con Vyjuvek o di manipolarlo.

Gli effetti di questo medicinale sulla gravidanza e sul feto non sono noti. L'uso di Vyjuvek è sconsigliato durante la gravidanza.

Vyjuvek non è stato studiato nelle donne che allattano con latte materno. Non è noto se passi nel latte materno. È importante che lei informi il medico o l'infermiere se sta allattando o prevede di farlo: la aiuteranno a decidere se interrompere l'allattamento o l'assunzione di Vyjuvek, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio di Vyjuvek per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È atteso che Vyjuvek non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3 Come usare Vyjuvek

Vyjuvek è destinato all'uso cutaneo esclusivamente sulle ferite. Vyjuvek è somministrato una volta alla settimana da un medico o un infermiere in ambiente clinico o domiciliare. Se il medico o l'infermiere lo ritengono opportuno, lei può anche applicarsi il medicinale o farselo applicare dal caregiver dopo un'adeguata formazione.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente secondo le indicazioni del medico o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico o l'infermiere.

La dose massima settimanale raccomandata di Vyjuvek per i bambini di età inferiore a tre anni è di 1 mL (2×10^9 PFU).

La dose massima settimanale raccomandata di Vyjuvek per gli adulti e i bambini a partire da tre anni di età è di 2 mL (4×10^9 PFU).

Superficie della ferita (cm ²)*	Volume (mL)
< 20	< 0,2
da 20 a < 40	da 0,2 a < 0,4
da 40 a 60	da 0,4 a < 0,6
da 60 a < 200	da 0,6 a < 2

PFU = unità formanti placche

*Vyjuvek deve essere applicato sulla ferita selezionata in goccioline distanti l'una dall'altra circa 1 cm x 1 cm (la larghezza di un polpastrello).

Potrebbe non essere possibile trattare tutte le ferite a ogni trattamento. Vyjuvek deve essere applicato sulle ferite finché si chiudono prima di selezionare nuove ferite da trattare. Il trattamento settimanale delle ferite precedentemente trattate deve essere considerato prioritario in caso di riapertura. Se non sono presenti ferite, Vyjuvek non deve essere somministrato.

Come applicare Vyjuvek

Il farmacista preparerà Vyjuvek per lei e glielo fornirà sotto forma di siringhe con tappo. Si assicuri di disporre del numero di siringhe corretto in base alla posologia consigliata.

Preparazione della ferita

Le ferite devono essere pulite delicatamente prima di applicare Vyjuvek.

- Rimuova delicatamente eventuali medicinali e unguenti dall'area della ferita.
- Non utilizzi prodotti che possono contenere agenti antivirali. Se non è sicuro che qualcosa che sta usando contenga questi agenti, si rivolga al medico o all'infermiere.

Preparazione della siringa

Le siringhe di Vyjuvek saranno fornite dalla farmacia in una bustina di plastica all'interno di un contenitore isolato idoneo per il trasporto fino al sito di somministrazione (ad esempio, fino all'ambiente clinico o a quello domestico) (vedere paragrafo 5 Come conservare Vyjuvek).

Dopo aver ricevuto il contenitore isolato, conservarlo in un luogo sicuro, a temperatura ambiente, pulito e esente da potenziali contaminazioni.

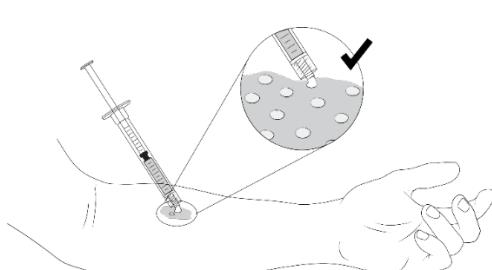
- Solo la persona incaricata della somministrazione deve aprire il contenitore.
- Prima dell'uso, la persona incaricata della somministrazione deve controllare che il contenitore sia intatto e che non ci siano segni di perdite.

Le donne in gravidanza non devono preparare o somministrare Vyjuvek e devono evitare il contatto diretto con la pelle sulla quale viene applicato il medicinale o con le medicazioni che sono state a contatto con esso.

Durante la manipolazione di Vyjuvek è necessario indossare dispositivi di protezione individuale (ad esempio guanti, mascherina e occhiali).

Preparare la siringa.

- Prima dell'uso di una nuova siringa, tirare leggermente verso il basso lo stantuffo, quindi spingerlo delicatamente verso l'alto verso la punta della siringa.
- Sulla punta della siringa deve formarsi una piccola gocciolina di Vyjuvek.

<p>Applicare Vyjuvek sulla ferita selezionata in goccioline distanti l'una dall'altra circa 1 cm x 1 cm (la larghezza di un polpastrello) in cui solo la gocciolina di Vyjuvek tocca la ferita.</p> <p>L'estremità della siringa non deve toccare la pelle per evitare la contaminazione del gel contenuto nella siringa.</p> <p>Lo schema delle goccioline che ne deriva deve assomigliare vagamente a una griglia.</p> <p>La quantità di Vyjuvek applicata può variare in funzione della diminuzione o dell'aumento delle dimensioni della ferita.</p>	
--	--

<p>Una volta applicato Vyjuvek sulla ferita, copirla con una medicazione non assorbente e idrorepellente (ossia che non assorbe Vyjuvek). La medicazione deve essere tagliata in una misura leggermente superiore a quella della ferita, ma possono variare a seconda delle sue preferenze.</p> <p>Una volta che le goccioline di Vyjuvek sono coperte dalla medicazione idrorepellente, all'interno della ferita si formerà uno strato uniforme sottile di Vyjuvek.</p>	
--	--

<p>La medicazione standard deve essere tagliata di dimensioni maggiori rispetto alla medicazione non assorbente e idrorepellente. Coprire la medicazione non assorbente con la medicazione standard.</p>	
--	--

Lasciare la medicazione per circa 24 ore dopo il trattamento.

Evitare di toccare o grattare le superfici della ferita trattata o le medicazioni.

Dopo il cambio della medicazione possono riprendere le cure di routine.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale (ad es. attraverso uno schizzo negli occhi o sulle mucose), sciacquare con acqua pulita per almeno 5 minuti.

In caso di esposizione di pelle intatta, pulire accuratamente l'area interessata con acqua e sapone e/o un disinfettante.

Tutte le superfici di lavoro che possono essere venute a contatto con beremagene geperpavec devono essere pulite e tutte le fuoriuscite devono essere disinfectate con un agente virucida, ad esempio candeggina.

Smaltimento delle siringhe

Tutte le siringhe di Vyjuvek usate o inutilizzate e il materiale che potrebbe essere venuto a contatto con Vyjuvek (ad esempio guanti) devono essere smaltiti in conformità alle indicazioni locali sui rifiuti farmaceutici.

Sostituzione e smaltimento delle medicazioni

Le persone che sostituiscono (o assistono durante la sostituzione) le medicazioni delle ferite e che ne manipolano lo smaltimento devono indossare guanti protettivi.

Tutte le medicazioni che potrebbero essere venute a contatto con Vyjuvek devono essere disinfectate con un agente anti-virale, come ad esempio candeggina. Le medicazioni disinfectate possono essere smaltite in un sacchetto di plastica sigillato separato nei rifiuti domestici o in conformità alle disposizioni locali.

Se ha domande dopo la lettura di questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o all'infermiere.

Per quanto tempo deve usare Vyjuvek

Lei deve continuare a usare il medicinale settimanalmente fino alla chiusura delle ferite. Se le ferite trattate in precedenza si riaprono, applichi Vyjuvek nuovamente. Potrebbe non essere possibile applicare Vyjuvek a tutte le ferite ad ogni trattamento. Se non ha ferite, non deve essere trattato con Vyjuvek.

Se usa più Vyjuvek di quanto deve

L'esperienza clinica relativa al sovradosaggio di Vyjuvek è limitata. In caso di sovradosaggio, il medico o l'infermiere tratteranno i sintomi secondo necessità.

Se dimentica di usare Vyjuvek

Se si dimentica una dose, Vyjuvek deve essere somministrato il prima possibile e i trattamenti settimanali devono proseguire. Si sconsiglia di interrompere il trattamento senza prima consultare il medico o l'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4 Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Le reazioni avverse più frequenti segnalate nello studio clinico sono state:

comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- prurito della pelle
- brividi
- arrossamento della pelle
- eruzione cutanea

- tosse
- naso che cola

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5 Come conservare Vyjuvek

Il medicinale viene consegnato in siringhe con tappo all'interno di una bustina di plastica sigillabile, inserita in un apposito contenitore isolato ("contenitore esterno") per il trasporto. Conservi questo medicinale secondo le raccomandazioni del farmacista.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il farmacista è responsabile della conservazione adeguata del medicinale. Le informazioni seguenti sono destinate al farmacista.

Conservare congelato a una temperatura compresa tra -15 °C e -25 °C.

Conservare i flaconcini nella scatola prima dello scongelamento, per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo lo scongelamento, le scatole possono essere conservate in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per un periodo massimo di 1 mese.

Dopo la miscelazione, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 168 ore (7 giorni) a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, le condizioni e la durata di conservazione del prodotto fino al suo utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore e solitamente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la miscelazione non sia stata effettuata in condizioni asettiche, controllate e validate.

Le siringhe possono essere lasciate a temperatura ambiente per un massimo di 8 ore.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza. Le siringhe possono variare nel colore da giallo opalescente a incolore. Non usi questo medicinale se nota un'alterazione del colore.

Se ha dubbi consulti il medico o l'infermiere.

6 Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vyjuvek

- Il principio attivo è beremagene geperpavec. Un flaconcino contiene 5×10^9 PFU di beremagene geperpavec sospensione in 1 mL.
- Gli altri componenti sono:
 - sospensione: glicerolo (E422), sodio cloruro, fosfato disodico (E339), potassio cloruro (E508), fosfato dipotassico (E340);
 - gel: ipromellosa (E464), trometamolo, sodio cloruro, fosfato disodico (E339), fosfato dipotassico (E340).

Descrizione dell'aspetto di Vyjuvek e contenuto della confezione

Vyjuvek 5×10^9 PFU/mL è una sospensione e gel per gel.

Sospensione

Sospensione di colore da giallo opalescente a incolore dopo lo scongelamento. Viene fornita in un flaconcino di copolimero cicloolefinico, con chiusura in elastomero termoplastico e tappo verde, contenente 1 mL di sospensione.

Gel

Gel viscoso e limpido dopo lo scongelamento. È fornito in un flaconcino di vetro tipo-1, con chiusura di elastomero bromobutilico e tappo blu, contenente 1,5 mL di gel.

Ogni scatola contiene un flaconcino di sospensione e un flaconcino di gel.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskyalaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Paesi Bassi

Produttore

Krystal Biotech Switzerland GmbH
Atrium Gebouw
Strawinskyalaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Informazioni dettagliate sulla somministrazione di questo prodotto sono disponibili anche scansionando il codice QR riportato di seguito o sulla scatola esterna con uno smartphone. Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente URL: <http://ema.krystallabel.com/>
Includere il codice QR

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto prima dell'uso.

Preparazione e somministrazione di Vyjuvek

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

Durante la preparazione, la somministrazione e lo smaltimento devono essere prese le opportune precauzioni. Durante la manipolazione di Vyjuvek è necessario indossare dispositivi di protezione individuale (ad esempio guanti, mascherina e occhiali).

Gli operatori sanitari o i caregiver in gravidanza non devono somministrare Vyjuvek e non devono entrare in contatto diretto con le ferite trattate o con il materiale che è stato a contatto con le medesime.

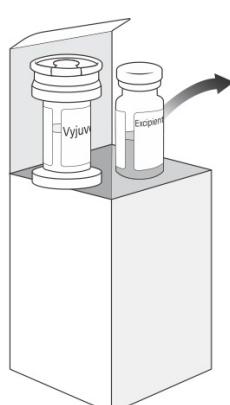
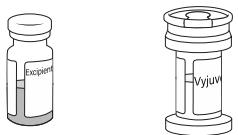
Preparazione pre-somministrazione

Per la preparazione di Vyjuvek seguire i seguenti passaggi.

Ogni scatola contiene un flaoncino di sospensione (1 mL) e un flaoncino di gel (1,5 mL).

La concentrazione del medicinale è di 2×10^9 PFU/mL dopo la miscelazione.

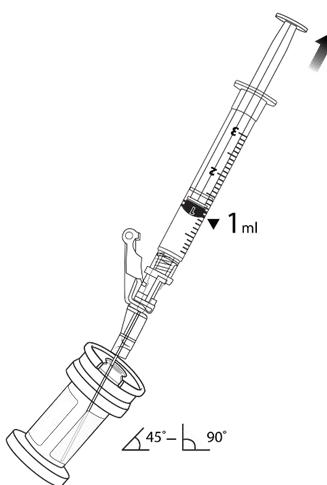
Tabella 1. Preparazione pre-somministrazione

	Fase 1	Fase 2
<p>Prima dell'uso i flaoncini congelati devono essere rimossi dalla scatola e lasciati a temperatura ambiente (Fase 1).</p> <p>Una volta scongelati (per circa 30 minuti) i flaoncini non possono essere nuovamente congelati (Fase 2).</p> <p>Controllare visivamente il flaoncino della sospensione. La sospensione può contenere particelle di colore da bianco a biancastro che sono parte integrante del prodotto.</p> <p>La sospensione può variare da giallo opalescente a incolore. Non usare questo medicinale se si nota la presenza di particelle o un'alterazione del colore.</p> <p>Controllare visivamente il flaoncino di gel. Il gel è limpido, incolore e viscoso. Non usare il gel se si nota la presenza di particelle o un'alterazione del colore.</p> <p>Capovolgere delicatamente il flaoncino della sospensione 4-5 volte per mescolarne il contenuto.</p> <p>Rimuovere i tappi dai flaoncini e pulirne il dispositivo di chiusura con un tampone imbevuto di alcol. Lasciare asciugare.</p>		 <p>Flaconcino di gel (a sinistra)</p> <p>Flaconcino di sospensione Vyjuvek (a destra)</p>

Utilizzando una tecnica asettica, prelevare 1 mL di sospensione scongelata (**Fase 1**) mediante una siringa da 3 mL e un ago (ad es. 16G o 18G).

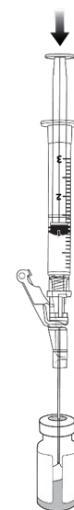
Trasferire 1 mL di sospensione scongelata nel flaconcino di gel scongelato (**Fase 2**).

Fase 1



Flaconcino di sospensione Vyjuvek

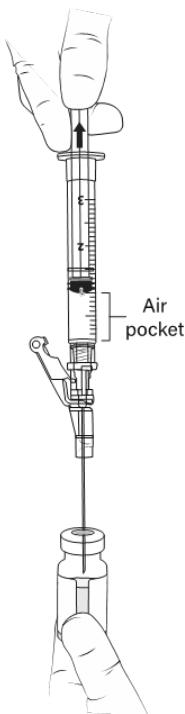
Fase 2



Flaconcino di gel

Senza estrarlo dal flaconcino del gel, tirare l'ago in modo che rimanga al di sopra del liquido, eliminare 1 mL di aria (**sacca d'aria**) per sfiatare il flaconcino del gel dopo aver aggiunto 1 mL di sospensione Vyjuvek, e solo allora estrarre la siringa e l'ago e gettarli.

Per il resto di queste istruzioni, il flaconcino contenente la combinazione di sospensione e gel è denominato flaconcino di Vyjuvek.



Flaconcino di Vyjuvek

Posizionare un tampone imbevuto di alcol sulla chiusura del flaconcino di gel e agitarlo vigorosamente con la mano per almeno 10 secondi. Il gel eccipiente deve incorporare la sospensione per formare un gel omogeneo.

Controllare visivamente il flaconcino di Vyjuvek. Il gel contenente il principio attivo può presentare particelle di colore da bianco a biancastro che sono parte integrante del prodotto. Il colore del prodotto miscelato, come quello della sospensione, può variare da giallo opalescente a incolore. Non usare questo medicinale se si nota la presenza di particelle o un'alterazione del colore.



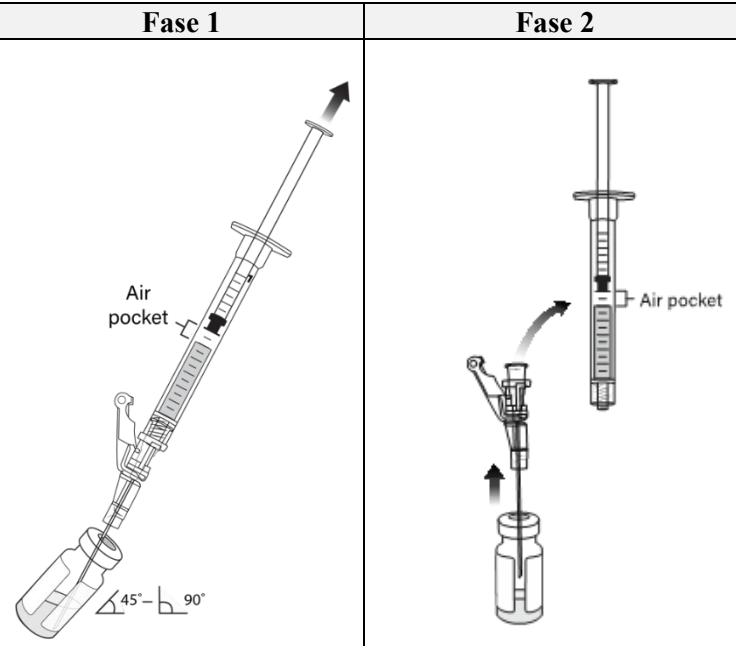
Flaconcino di Vyjuvek

Inserire un nuovo ago (ad es. 16G o 18G) su una siringa da 1 mL e prelevare lentamente 0,5 mL di Vyjuvek.

(Fase 1). Non capovolgere il flaconcino per ritirare la siringa di Vyjuvek.

Senza estrarre l'ago dal flaconcino, sollevarne la punta al di sopra del medicinale Vyjuvek e staccare la siringa lasciando l'ago inserito nella chiusura del flaconcino (**Fase 2**).

Può formarsi una **sacca d'aria**: è normale.

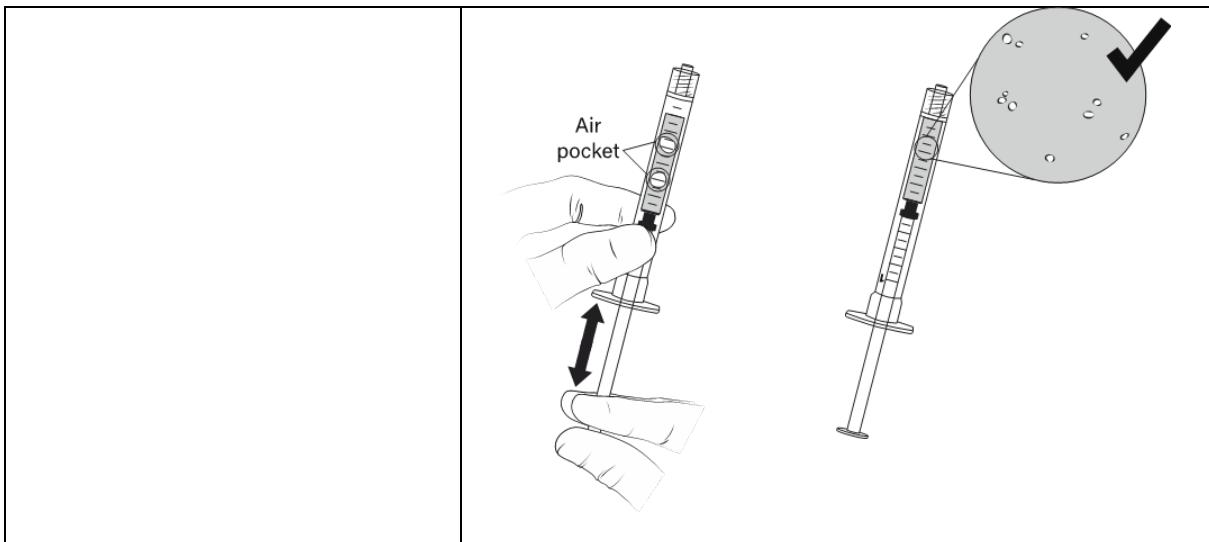


Flaconcino di Vyjuvek

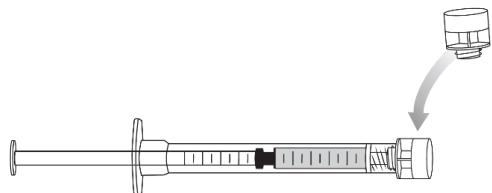
Muovere delicatamente lo stantuffo verso l'alto e verso il basso per eliminare la sacca d'aria.

NON picchiettare sulla siringa per eliminare la sacca d'aria.

Possono rimanere piccole bolle: è normale.



Porre il cappuccio sulla siringa e lasciarla da parte.



Prendere la successiva siringa da 1 mL, collocarla sull'ago inserito nella chiusura del flaconcino di gel e prelevare 0,5 mL di Vyjuvek, eliminare la sacca d'aria e porre il cappuccio sulla siringa.

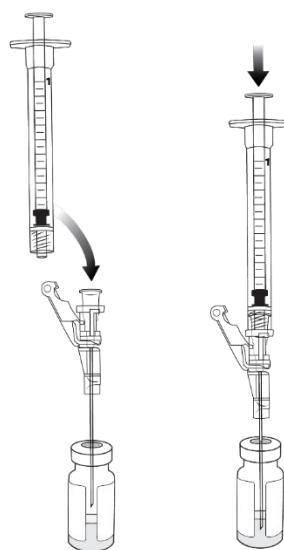
Il volume estraibile è di 2,0 mL (4×10^9 PFU).

Ripetere opportunamente in base alla posologia raccomandata.

Etichettare la siringa con l'identificativo del paziente, il nome del prodotto, il numero del lotto, la data di scadenza e le condizioni di conservazione. Evitare di coprire i segni della siringa necessari per la somministrazione.

Collocare le siringhe di Vyjuvek con tappo in una bustina di plastica sigillabile.

Etichettare la bustina di plastica con l'identificativo del paziente, il nome del prodotto, il numero



<p>del lotto, la data di scadenza e le condizioni di conservazione.</p> <p>Nella stessa settimana non possono essere utilizzati più di 2 mL (quattro siringhe da 0,5 mL), che corrispondono alla dose massima settimanale.</p>	
--	--

Collocare la bustina di plastica sigillabile con le siringhe di Vyjuvek in un apposito contenitore terziario isolato (“contenitore esterno”) per mantenere una temperatura di trasporto compresa tra 2 °C e 8 °C adatta al trasporto e per proteggerle dalla luce.

Il contenitore esterno deve essere completamente chiuso per il trasporto.

Aprire il contenitore esterno progettato per il trasporto delle siringhe di Vyjuvek preparate solo nel luogo di somministrazione.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

Tutte le superfici che possono essere venute a contatto con beremagene geperpavec devono essere pulite e tutte le fuoruscite devono essere disinfectate con un agente virucida, come alcool isopropilico al 70%, perossido di idrogeno al 6% o cloruro di ammonio < 0,4%.

In caso di esposizione accidentale (ad es. attraverso uno schizzo negli occhi o sulle mucose), sciacquare con acqua pulita per almeno 5 minuti.

In caso di esposizione di pelle intatta o lesioni da puntura di ago, pulire accuratamente l’area interessata con acqua e sapone e/o un disinettante.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Disinfettare le medicazioni della prima sostituzione con un agente virucida, come alcol isopropilico al 70%, perossido di idrogeno al 6% o cloruro di ammonio < 0,4%, e smaltire le medicazioni disinfectate in un sacchetto di plastica sigillato separato nei rifiuti domestici o conformemente alle prescrizioni locali.

Tutte le siringhe di Vyjuvek usate o inutilizzate e il materiale che potrebbe essere venuto a contatto con Vyjuvek (ad es. aghi, siringhe, guanti, ecc.) devono essere smaltiti in conformità alle indicazioni locali sui rifiuti farmaceutici.