

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1 NOME DO MEDICAMENTO

Vyjuvek 5×10⁹ unidades formadoras de placas/ml suspensão e gel para gel

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

O beremagene geperpavec é um vetor de terapia genética baseado no herpes simplex tipo 1 (VHS-1) com defeito de replicação que foi geneticamente modificado para expressar a proteína do colagénio tipo VII humano (COL7) sob o controlo do promotor do citomegalovírus humano (hCMV).

O beremagene geperpavec é produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de volume extraível de suspensão contendo 5×10⁹ unidades formadoras de placas (UFP) de beremagene geperpavec.

Depois de misturar 1 ml da suspensão com o gel, Vyjuvek contém 5×10⁹ UFP em 2,5 ml. O volume extraível é de 2,0 ml (4×10⁹ UFP).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e gel para gel.

A suspensão é amarela opalescente a incolor após a descongelação.

O gel é um gel viscoso límpido após a descongelação.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Vyjuvek está indicado para o tratamento de feridas em doentes com epidermólise bolhosa distrófica (EBD) com mutação(ões) no gene da cadeia alfa 1 do colagénio tipo VII (COL7A1), desde o nascimento.

4.2 Posologia e modo de administração

O Vyjuvek deve ser iniciado por profissionais de saúde com experiência no tratamento de doentes com epidermólise bolhosa distrófica.

Posologia

O Vyjuvek é aplicado topicamente na(s) ferida(s), uma vez por semana, em pequenas gotículas formando um padrão semelhante a uma grelha, afastadas entre si cerca de 1 cm por 1 cm. Pode não ser

possível tratar todas as feridas em cada sessão de tratamento.

A dose total máxima recomendada por semana para crianças desde o nascimento até aos 3 anos de idade é de 1 ml (2×10^9 UFP). A dose máxima semanal total recomendada para crianças com mais de 3 anos de idade, adolescentes e adultos é de 2 ml (4×10^9 UFP).

O Vyjuvek deve ser aplicado nas feridas até que estas fechem antes de seleccionar nova(s) ferida(s) a tratar. Deve ser dada prioridade ao tratamento semanal de feridas anteriormente tratadas, caso estas voltem a abrir. Se não existirem feridas, o Vyjuvek não deve ser administrado.

A tabela abaixo apresenta uma referência sobre a dose por tamanho aproximado da ferida em crianças, adolescentes e adultos.

Tabela 1. Dose por área de ferida

Área de ferida (cm ²)*	Dose (UFP) ^a	Volume (ml)
< 20	< 4×10^8	< 0,2
20 a < 40	4×10^8 a < 8×10^8	0,2 a < 0,4
40 a 60	8×10^8 a < $1,2 \times 10^9$	0,4 a < 0,6
60 a < 200	$1,2 \times 10^9$ a < 4×10^9	0,6 a < 2

UFP = unidades formadoras de placas.

a: A dose máxima em crianças com menos de 3 anos de idade é de 1 ml (2×10^9 UFP)

Em caso de esquecimento de uma dose, o Vyjuvek deve ser administrado o mais rapidamente possível, devendo em seguida ser retomada a administração semanal.

Populações especiais

População idosa

Não é necessário ajustar a dose em doentes com idade ≥ 65 anos.

Modo de administração

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (ver secção 4.4). Durante a preparação, administração e eliminação, devem ser tomadas as precauções adequadas. Deve ser utilizado equipamento de proteção individual (por exemplo, luvas, máscara e proteção ocular) durante o manuseamento de Vyjuvek.

As mulheres grávidas não devem preparar nem administrar Vyjuvek e devem evitar o contacto direto com as feridas tratadas e com os pensos das feridas tratadas (ver secção 6.6).

Administração

Exclusivamente para utilização cutânea em feridas.

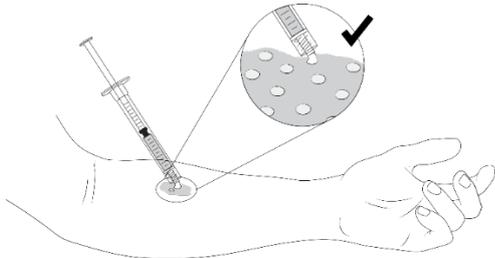
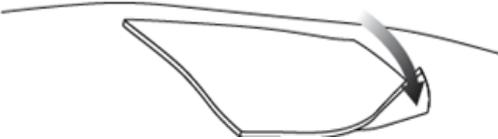
Antes da utilização cutânea, a suspensão e o gel têm de ser descongelados e a suspensão tem de ser misturada com o gel em ambiente de farmácia. Para instruções pormenorizadas acerca da preparação, o prazo de validade após a mistura, a administração, as medidas a adotar em caso de exposição acidental, a logística e a eliminação de Vyjuvek, ver secções 6.3 e 6.6.

O Vyjuvek deve ser aplicado por um profissional de saúde, seja em ambiente clínico (por exemplo, numa clínica) ou em ambiente doméstico. Se for considerado adequado pelo profissional de saúde, o próprio doente ou um cuidador com formação também podem aplicar o Vyjuvek.

Antes da administração cutânea, as feridas devem ser cuidadosamente limpas com um produto que não contenha um agente virucida. Devem ser removidos quaisquer medicamentos e pomadas na área da

ferida e a ferida deve ser limpa antes da administração de Vyjuvek para garantir que não há redução da sua atividade (ver secção 4.5).

Tabela 2. Passos para a administração

<p>Passo 1. A seringa de Vyjuvek deve ser preparada antes da aplicação inicial. Para isso, comece por virar a ponta da seringa para cima e, em seguida, puxe o êmbolo para baixo e empurre-o para cima, para que se forme uma pequena gotícula de Vyjuvek na ponta da seringa.</p>	
<p>Passo 2. O Vyjuvek deve ser aplicado na ferida selecionada, em pequenas gotículas afastadas entre si cerca de 1 cm por 1 cm (largura da ponta de um dedo), sendo que apenas a gotícula deve tocar na ferida.</p> <p>Só o gel deve entrar em contacto com a pele. A ponta da seringa não deve tocar na pele para evitar a contaminação do gel que ainda está na seringa.</p>	
<p>Passo 3. Após a administração do Vyjuvek na ferida, deve ser aplicado um penso hidrofóbico. O penso deve ser cortado com um tamanho ligeiramente superior ao da ferida, mas isso pode variar de acordo com a preferência do doente.</p> <p>Quando as gotículas de Vyjuvek ficam cobertas pelo penso hidrofóbico, forma-se uma camada fina e uniforme de Vyjuvek na ferida.</p>	
<p>Passo 4. O penso convencional deve ser cortado com um tamanho ligeiramente superior ao do penso hidrofóbico. O penso convencional deve ser colocado sobre o penso hidrofóbico para evitar a disseminação do gel ou o contacto próximo do gel com outras zonas do corpo.</p>	

O penso deve ser mantido no local durante cerca de 24 horas após a aplicação de Vyjuvek. Após a remoção dos pensos de Vyjuvek, o doente pode retomar os seus cuidados habituais.

O Vyjuvek deve continuar a ser administrado semanalmente até que as feridas estejam fechadas. Se as feridas previamente tratadas voltarem a abrir, o Vyjuvek deve ser novamente aplicado. Se não existirem feridas, o Vyjuvek não deve ser administrado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Carcinoma de células escamosas

O Vyjuvek não deve ser aplicado em feridas com um diagnóstico confirmado ou suspeito de carcinoma de células escamosas (CCE). O Vyjuvek pode, ainda assim, ser aplicado noutras feridas em doentes que desenvolvam CCE.

Transmissão de um agente infeccioso

O beremagene geperpavec não se replica nas células e não se integra no DNA nativo nem interage com ele de qualquer outra forma.

Embora o beremagene geperpavec seja testado quanto à sua esterilidade, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Os profissionais de saúde que administram o Vyjuvek devem, por conseguinte, monitorizar os doentes relativamente a sinais e sintomas de infeções após o tratamento com este medicamento e tratá-los adequadamente, se necessário.

As pessoas que manuseiam o beremagene geperpavec ou que ajudam a substituir os pensos devem usar equipamento de proteção (ver secção 6.6).

Os resíduos dos pensos não devem ser manuseados por mulheres grávidas. Os cuidadores e os profissionais de saúde que aplicam o gel devem cumprir o requisito de cobrir as feridas com pensos. Os doentes também devem ser aconselhados a evitar tocar ou coçar os locais das feridas para evitar a contaminação ou o contacto próximo com outras zonas do corpo.

Seguimento a longo prazo

Espera-se que os doentes sejam incluídos num estudo multinacional não intervencional para avaliar a segurança do beremagene geperpavec a longo prazo em contexto de vida real.

4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com o Vyjuvek. Não foram investigadas interações com medicamentos tópicos em ensaios clínicos. Não devem ser administrados outros medicamentos tópicos concomitantemente com o Vyjuvek.

Não foi estudada a segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com o Vyjuvek. Não existem dados que sugiram que o Vyjuvek possa interferir com a capacidade do organismo responder adequadamente a vacinas virais vivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de beremagene geperpavec em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A utilização do Vyjuvek não é recomendada durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o beremagene geperpavec é excretado no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Vyjuvek, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos não clínicos nem estudos clínicos para avaliar o efeito do beremagene geperpavec na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do Vyjuvek sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Dezoito doentes (58 %) no ensaio clínico comunicaram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram arrepios (9,7 %) e prurido (9,7 %).

Nenhuma reação adversa levou à descontinuação do tratamento.

Tabela de reações adversas

Salvo indicação em contrário, as frequências das reações adversas baseiam-se em todas as frequências de acontecimentos adversos com relação causal identificados em 31 doentes expostos a beremagene geperpavec durante um período mediano de 25 semanas no ensaio de Fase 3 aleatorizado, intra-individual e controlado por placebo. Ver secção 5.1 para informações sobre as principais características dos doentes incluídos no ensaio clínico.

Na tabela seguinte, as reações adversas são apresentadas por classe de sistemas de órgãos (CSO) do sistema MedDRA, termo preferencial e frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas são definidas do seguinte modo quanto à sua frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos Termo preferencial	Todos os indivíduos (N = 31)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Tosse	Frequente
Rinorreia	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	

Prurido	Frequente
Eritema	Frequente
Erupção cutânea	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Arrepios	Frequente

População pediátrica

Dos 31 participantes no estudo de Fase 3, 19 (61 %) eram doentes pediátricos (com idade igual ou inferior a 17 anos), incluindo 3 (9,7 %) com idade igual ou inferior a 3 anos. Dos 19 doentes pediátricos, 8 eram do sexo feminino (42 %).

Tendo em conta a identidade do medicamento e a sua via de administração, bem como a aplicação localizada numa área restrita, é expectável que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam semelhantes às dos adultos.

Imunogenicidade

Houve evidência mínima de exposição sistémica ao vetor após a aplicação cutânea do Vyjuvek. Foram avaliados os anticorpos contra o vetor viral (VHS-1) e a proteína transgénica (COL7) num subgrupo de participantes do ensaio clínico aleatorizado, intra-individual e controlado por placebo. No total, 64 % dos indivíduos avaliados (14/22) testaram positivo para a presença de anticorpos anti-VHS-1 no início do estudo. Em seis dos oito indivíduos seronegativos para o anticorpo anti-VHS-1 ocorreu seroconversão até à semana 26 após o tratamento com Vyjuvek. Em indivíduos com amostras correspondentes de soro disponíveis do início e do fim do estudo, foram detetados anticorpos anti-fármaco (AAF) para a COL7 em 72 % (13/18) dos indivíduos tratados com Vyjuvek durante um período máximo de 26 semanas. Não foi observada imunidade neutralizante na exposição inicial ou repetida ao Vyjuvek. Desconhece-se o impacto da seroconversão na manutenção do efeito do tratamento, uma vez que não existem dados disponíveis após 26 semanas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite a monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado qualquer caso de sobredosagem com Vyjuvek. Em caso de sobredosagem, recomenda-se o tratamento sintomático e de suporte, se for considerado necessário pelo profissional de saúde responsável pelo tratamento.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações para o tratamento de feridas e úlceras, cicatrizantes, código ATC: D03AX16

Mecanismo de ação

O beremagene geperpavec é um vetor de terapia genética baseado num vírus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) modificado, com defeito de replicação, codificado com o gene COL7A1, que trata a causa

genética subjacente da epidermólise bolhosa distrófica. O vetor VHS-1 pertence à família do vírus herpes humano (VHH), que são vírus DNA de cadeia dupla. Após aplicação cutânea nas feridas, o beremagene geperpavec pode transduzir tanto queratinócitos como fibroblastos. Após a entrada do beremagene geperpavec nas células, o genoma do vetor é depositado no núcleo sem se integrar nem perturbar de qualquer outra forma o DNA das células hospedeiras. Uma vez no núcleo, é iniciada a transcrição do COL7A1 humano codificado. Os transcritos resultantes permitem a produção e secreção de COL7 pela célula na sua forma madura. Estas moléculas COL7 organizam-se em feixes longos e finos que formam fibrilhas de ancoragem. As fibrilhas de ancoragem mantêm a epiderme e a derme unidas e são essenciais para manter a integridade da pele.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do Vyjuvek em indivíduos com idade igual ou superior a um ano, que apresentavam EBD com mutação(ões) no gene COL7A1 foi avaliada num ensaio aleatorizado e controlado. Todos os participantes do estudo apresentavam EBD com mutação(ões) geneticamente confirmada(s) no gene COL7A1. Foram selecionadas e aleatorizadas duas feridas comparáveis em cada indivíduo para receber uma aplicação cutânea de beremagene geperpavec ou de placebo (apenas gel) semanalmente durante 26 semanas. A dose semanal máxima total foi definida com base na categoria etária: os participantes com idade ≥ 6 meses até < 3 anos receberam $1,6 \times 10^9$ UFP/semana, os participantes com idade ≥ 3 anos até < 6 anos receberam $2,4 \times 10^9$ UFP/semana e os participantes com idade ≥ 6 anos receberam $3,2 \times 10^9$ UFP/semana.

O estudo incluiu 31 participantes (20 do sexo masculino e 11 do sexo feminino), incluindo 30 participantes com EBD autossómica recessiva e um participante com EBD autossómica dominante. O tamanho das feridas primárias tratadas com beremagene geperpavec variava entre 2 e 57 cm², com 74 % de feridas < 20 cm² e 19 % entre 20 e < 40 cm². O tamanho das feridas primárias tratadas com o gel placebo variava entre 2 e 52 cm², com 71 % das feridas < 20 cm² e 26 % entre 20 e < 40 cm². A ferida secundária de maior dimensão tratada tinha um tamanho ≥ 130 cm². A idade média dos participantes era de 17 anos (1 ano a 44 anos), incluindo 61 % de participantes pediátricos (n = 19, com idades entre 1 e < 17 anos) e 9,7 % de participantes com idade inferior a 3 anos. Sessenta e quatro por cento dos participantes eram brancos; 19 % eram asiáticos e os restantes eram índios norte-americanos ou nativos do Alasca.

A eficácia foi avaliada com base na melhoria da cicatrização das feridas, definida como a diferença na proporção de cicatrização completa (100 %) das feridas às 24 semanas confirmada em duas consultas de estudo consecutivas realizadas com um intervalo de 2 semanas, avaliada nas semanas 22 e 24 ou nas semanas 24 e 26, entre as feridas tratadas com beremagene geperpavec e as feridas tratadas com gel placebo. A eficácia também foi avaliada pela diferença na proporção de cicatrização completa das feridas avaliada nas semanas 8 e 10 ou nas semanas 10 e 12 entre as feridas tratadas com beremagene geperpavec e as feridas tratadas com gel placebo. A cicatrização completa da ferida foi definida como uma cicatrização de 100 % da ferida a partir da área exata da ferida selecionada no início do estudo, especificada como re-epitelização da pele sem drenagem, avaliada em duas consultas consecutivas realizadas com um intervalo de duas semanas. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4. Parâmetro de avaliação primário e parâmetro de avaliação secundário principal*

Pontos temporais de avaliação da cicatrização da ferida	Feridas primárias expostas ao beremagene geperpavec (N = 31)	Feridas primárias expostas ao placebo (N = 31)	Diferença absoluta (IC 95 %)	Valor P
Parâmetro de avaliação primário: cicatrização completa da ferida aos 6 meses ^{†‡}	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24-68 %)	0,002

Tabela 4. Parâmetro de avaliação primário e parâmetro de avaliação secundário principal*

Pontos temporais de avaliação da cicatrização da ferida	Feridas primárias expostas ao beremagene geperpavec (N = 31)	Feridas primárias expostas ao placebo (N = 31)	Diferença absoluta (IC 95 %)	Valor P
Parâmetro de avaliação secundário principal: cicatrização completa da ferida aos 3 meses‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29-73 %)	<0,001

*O parâmetro de avaliação primário e o parâmetro de avaliação secundário principal foram analisados na população com intenção de tratar. Foram utilizados métodos de imputação múltipla para contabilizar os dados em falta. Os valores fracionados resultam do procedimento de imputação múltipla utilizado para a análise. Foram realizados testes de hipóteses com a utilização do teste exato de McNemar.

†As feridas primárias foram avaliadas nas semanas 22 e 24 ou nas semanas 24 e 26.

‡As feridas primárias foram avaliadas nas semanas 8 e 10 ou nas semanas 10 e 12.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

No ensaio confirmatório, foram realizadas avaliações da exposição sistêmica em consultas semanais na clínica, através da quantificação dos genomas de beremagene geperpavec em amostras de sangue e urina (excreção de vetores) utilizando um ensaio qPCR validado. Todas as amostras de sangue e todas as amostras de urina exceto uma, colhidas ao longo do estudo, estavam abaixo do limite de detecção/quantificação para todos os participantes, o que indica uma ausência de exposição sistêmica significativa dos participantes ao vetor.

Farmacocinética clínica e excreção

Os estudos de biodistribuição e excreção do vetor foram favoráveis e indicaram uma ausência de exposição sistêmica após a administração cutânea localizada do beremagene geperpavec.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de administração de dose única e repetida em estudos toxicológicos.

Não foram realizados estudos de desenvolvimento nem de toxicidade reprodutiva em animais.

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos do beremagene geperpavec na carcinogênese, mutagênese ou redução da fertilidade.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Suspensão

Glicerol (E422)

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico (E339)

Cloreto de potássio (E508)

Fosfato dipotássico (E340)

Gel

Hipromelose (E464)
Trometamol
Cloreto de sódio
Fosfato dissódico (E339)
Fosfato dipotássico (E340)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Embalagens não abertas

2 anos quando conservadas no congelador.

Após a descongelação

Se não estiver disponível um congelador, a(s) embalagem(ns) pode(m) ser conservada(s) no frigorífico (entre 2 e 8 °C) por um período até 1 mês.

Uma vez conservado no frigorífico, o medicamento não deve ser novamente congelado.

Após a mistura

Foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização por um período de 168 horas (7 dias) a uma temperatura entre 2 e 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ultrapassar as 24 horas a uma temperatura entre 2 e 8 °C, exceto se a mistura tiver sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

As seringas podem ser armazenadas à temperatura ambiente durante um período máximo de 8 horas.

Condições de transporte da mistura

Transportar a mistura a uma temperatura entre 2 e 8 °C até ao local de administração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Embalagens não abertas

Armazenar o medicamento congelado entre -15 °C e -25 °C. Transportar o medicamento congelado (< -20 °C).

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem antes de descongelar para proteger da luz.

Após a descongelação e mistura

Para as condições de armazenamento após a descongelação e mistura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem de Vyjuvek contém um frasco para injetáveis de suspensão e um frasco para injetáveis de gel.

Suspensão

Volume extraível de 1 ml, contendo 5×10^9 UFP num frasco de copolímero de olefina cíclica com tampa de elastómero termoplástico e cápsula verde.

Gel

Volume de enchimento de 1,5 ml em frasco para injetáveis de vidro tipo 1 separado com uma tampa de elastómero de bromobutilo e cápsula azul.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (ver secção 4.4). Durante a preparação, administração e eliminação, devem ser tomadas as precauções adequadas. Deve ser utilizado equipamento de proteção individual (por exemplo, luvas, máscara e proteção ocular) durante o manuseamento de Vyjuvek.

As profissionais de saúde ou cuidadoras que estejam grávidas não devem administrar o Vyjuvek e não devem estar em contacto direto com feridas tratadas, nem com qualquer material que tenha estado em contacto com feridas tratadas.

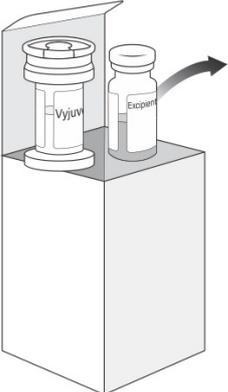
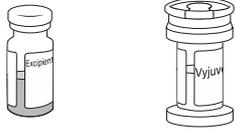
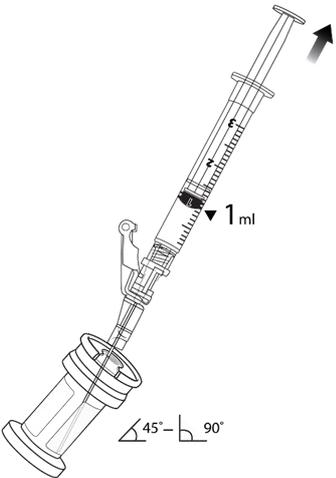
Preparação antes da administração

Para preparar o Vyjuvek, siga os passos descritos abaixo.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de suspensão (1 ml de volume extraível contendo 5×10^9 UFP) e um frasco para injetáveis de excipiente gel (1,5 ml).

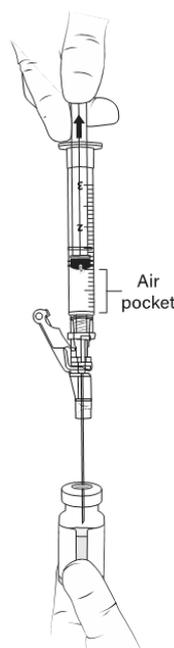
Após a mistura, a concentração do medicamento é de 2×10^9 UFP/ml.

Tabela 5. Passos de preparação antes da administração

<p>Antes da utilização, os frascos congelados devem ser retirados da embalagem e deixados à temperatura ambiente. (Passo 1).</p> <p>Uma vez descongelados (por cerca de 30 minutos), os frascos não podem voltar a ser congelados. (Passo 2)</p> <p>Inspecione visualmente o frasco para injetáveis contendo a suspensão. A suspensão pode conter partículas de cor branca a esbranquiçada que são inerentes ao produto.</p> <p>A suspensão pode variar de cor, de amarelo opalescente a incolor. Não utilize este medicamento se detetar alguma descoloração.</p> <p>Inspecione visualmente o frasco contendo o gel. O gel é um gel límpido, incolor e viscoso. Não utilize o gel se detetar a presença de partículas ou alguma descoloração.</p> <p>Inverta cuidadosamente o frasco para injetáveis contendo a suspensão 4 a 5 vezes para misturar o conteúdo.</p> <p>Retire as cápsulas dos frascos e limpe cada uma das tampas com uma compressa embebida em álcool. Deixe-as secar.</p>	<p style="text-align: center;">Passo 1</p> 	<p style="text-align: center;">Passo 2</p>  <p style="text-align: center;">Frasco de gel (à esquerda) Frasco de suspensão de Vyjuvek (à direita)</p>
<p>Utilizando a técnica assética, retire 1 ml de suspensão descongelada (Passo 1) utilizando uma seringa de 3 ml com uma agulha (por exemplo, 16G ou 18G).</p> <p>Transfira 1 ml de suspensão descongelada para o frasco com o gel descongelado. (Passo 2).</p>	<p style="text-align: center;">Passo 1</p>  <p style="text-align: center;">Frasco de suspensão de Vyjuvek</p>	<p style="text-align: center;">Passo 2</p>  <p style="text-align: center;">Frasco de gel</p>

Sem retirar a agulha do frasco de gel, puxe a agulha para que fique acima do líquido, retire 1 ml de ar (bolsa de ar) para expulsar o ar o frasco de gel após a adição de 1 ml de suspensão de Vyjuvek e, em seguida, retire a seringa e a agulha e elimine-as.

Nas instruções que se seguem, o frasco contendo a mistura de suspensão e gel será referido como «frasco de Vyjuvek».



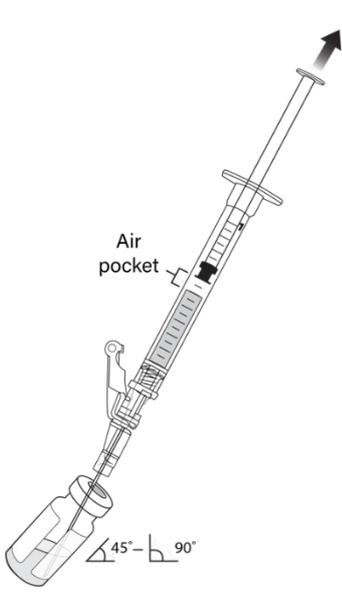
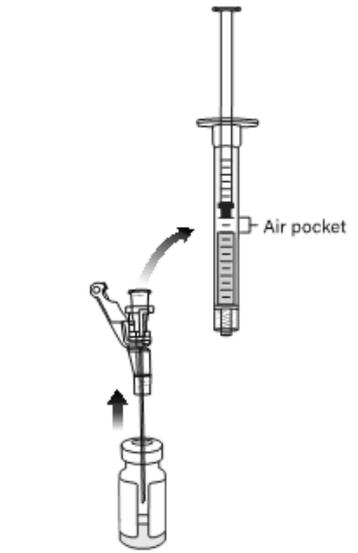
Frasco de Vyjuvek

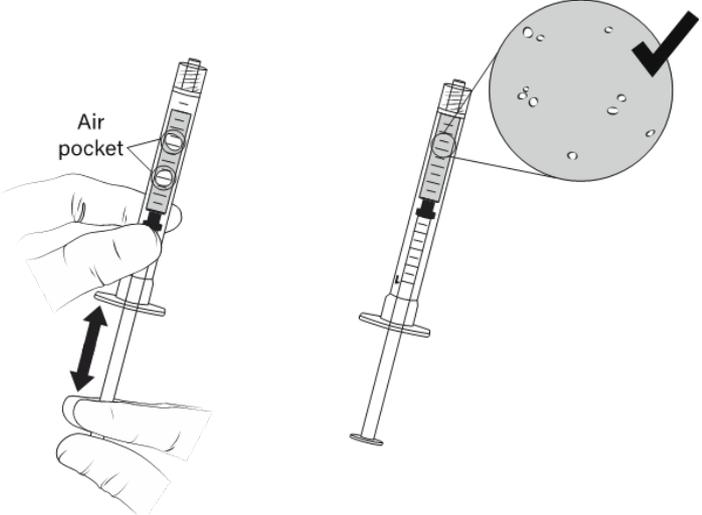
Coloque uma compressa com álcool na tampa do frasco para injetáveis de gel e agite vigorosamente o frasco manualmente durante pelo menos 10 segundos. O excipiente gel deve incorporar a suspensão formando um gel homogêneo.

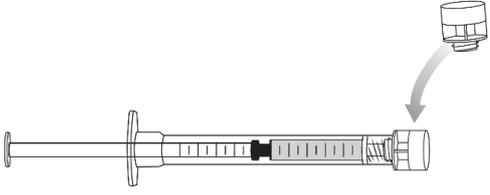
Inspeccione visualmente o frasco de Vyjuvek. O gel que contém a substância ativa pode conter partículas brancas a esbranquiçadas que são inerentes ao medicamento. A mistura, tal como a suspensão, pode variar de cor, de amarelo opalescente a incolor. Não utilize este medicamento se detetar alguma descoloração.



Frasco de Vyjuvek

<p>Coloque uma nova agulha (por exemplo, 16G ou 18G) numa seringa de 1 ml e retire lentamente 0,5 ml de Vyjuvek (Passo 1). Não inverta o frasco para retirar a seringa do Vyjuvek.</p> <p>Sem retirar a agulha do frasco, levante a ponta da agulha para que fique acima do nível de Vyjuvek e retire a seringa, deixando a agulha dentro da tampa do frasco (Passo 2).</p> <p>Pode-se formar uma bolsa de ar, o que é normal.</p>	<p style="text-align: center;">Passo 1</p> 	<p style="text-align: center;">Passo 2</p> 
--	---	---

<p>Puxe e empurre o êmbolo suavemente para remover a bolsa de ar.</p> <p>NÃO bata na seringa para remover a bolsa de ar.</p> <p>Podem permanecer pequenas bolhas, isso é normal.</p>	
---	---

<p>Tape a seringa e coloque de lado.</p>	
--	--

Pegue na outra seringa de 1 ml, acople-a à agulha que ficou na tampa do frasco de gel e retire 0,5 ml de Vyjuvek, remova a bolsa de ar e tape a seringa. O volume extraível é de 2,0 ml (4×10^9 UFP).

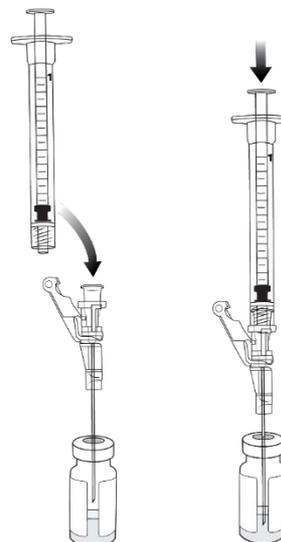
Repita conforme aplicável de acordo com a posologia recomendada.

Rotule a seringa com a identificação do doente, o nome do medicamento, o número do lote, o prazo de validade e as condições de armazenamento. Evite tapar as marcas da seringa necessárias para a administração.

Coloque as seringas de Vyjuvek tapadas num saco de plástico selável.

Rotule o saco de plástico com a identificação do doente, o nome do medicamento, o número do lote, o prazo de validade e as condições de armazenamento.

Não podem ser utilizados mais de 2 ml (quatro seringas de 0,5 ml) na mesma semana, uma vez que esta é a dose semanal máxima.



Coloque o saco de plástico selável com as seringas de Vyjuvek num recipiente terciário isolado apropriado («recipiente exterior»), para manter uma temperatura de transporte entre 2 e 8 °C, adequada para o transporte, e para proteger da luz.

O recipiente exterior tem de estar completamente fechado para o transporte.

Só deve abrir o recipiente exterior de transporte das seringas de Vyjuvek preparadas no local de administração.

Receção e armazenamento no local de administração

Após a receção do recipiente exterior, este deve ser conservado num local seguro, à temperatura ambiente, limpo, fora do alcance das crianças e livre de potenciais contaminações.

O recipiente exterior só deve ser aberto pela pessoa responsável pela administração.

A pessoa responsável pela administração deve verificar se o recipiente exterior está intacto e se não existem sinais de derrame antes da utilização (ver secção 4.2).

Medidas a adotar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, devem ser seguidas as orientações locais para os resíduos farmacêuticos.

Todas as superfícies que possam ter estado em contacto com o beremagene geperpavec devem ser limpas e todos os locais com produto derramado devem ser desinfetados com um agente virucida, como álcool isopropílico a 70 %, peróxido de hidrogénio a 6 % ou cloreto de amónio < 0,4 %.

Em caso de exposição accidental por salpicos nos olhos ou nas membranas mucosas, lave com água limpa durante, pelo menos, 5 minutos.

Em caso de exposição da pele intacta ou de ferimentos causados pela agulha, limpe cuidadosamente a área afetada com água e sabão e/ou um desinfetante.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

Qualquer medicamento não utilizado e os resíduos (por exemplo, frasco para injetáveis, seringa, agulha, materiais de limpeza) que possam ter estado em contacto com o Vyjuvek devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais relativas a resíduos farmacêuticos.

Desinfete os pensos com um agente virucida, como álcool isopropílico a 70 %, peróxido de hidrogénio a 6 % ou cloreto de amónio < 0,4 %, e elimine os pensos desinfetados num saco de plástico selado separado no lixo doméstico ou de acordo com as normas locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1918/001

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Vyjuvek em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a autoridade nacional competente.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde o Vyjuvek é comercializado, todos os profissionais de saúde (farmacêuticos, médicos prescritores e/ou enfermeiros) e os doentes/cuidadores que se prevê que prescrevam, utilizem ou supervisionem a administração do Vyjuvek têm acesso aos/recebem os pacotes educacionais descritos em seguida, destinados a realçar os riscos potenciais importantes do Vyjuvek. Estes pacotes serão traduzidos para a língua local, para assegurar a compreensão das medidas de mitigação propostas por todos os utilizadores.

Os materiais educacionais para os profissionais de saúde consistem em:

- Guia para profissionais de saúde
- Vídeo sobre a preparação da dose de Vyjuvek
- Vídeo sobre a administração de Vyjuvek

Os materiais educacionais para os doentes/cuidadores consistem em:

- Guia para doentes e cuidadores
- Vídeo sobre a administração de Vyjuvek

Guia para profissionais de saúde

O guia explicará o seguinte:

Preparação e administração

- Formação sobre como preparar e administrar Vyjuvek, incluindo um código QR com acesso a um vídeo sobre a preparação e administração.
- Possibilidade de o profissional de saúde encomendar um kit de demonstração para facilitar a formação do profissional de saúde, do doente ou do cuidador.

Armazenamento e transporte

- Condições adequadas de conservação do Vyjuvek antes e depois da mistura e manuseamento do medicamento
- Requisitos para o transporte de seringas preparadas para o local de administração (incluindo controlo da temperatura e prazos)

Objetivos da administração e orientações para os doentes/cuidadores

- A dosagem adequada e o plano de tratamento
- Informações pormenorizadas sobre a aplicação de pensos em feridas tratadas
- Medidas a considerar para evitar uma maior exposição acidental
- Medidas a adotar em caso de exposição acidental e em caso de emergência
- Gestão adequada dos resíduos biológicos
- O profissional de saúde deve fornecer o guia para doentes e cuidadores e discuti-lo com o doente/cuidador
- Os profissionais de saúde devem incentivar os doentes a participar no estudo de longo prazo PASS-01

Ambiente doméstico

- Requisitos aplicáveis à administração em casa, incluindo a disponibilidade e a administração atempada

- Em caso de administração em casa, o médico prescritor deve estabelecer um plano de tratamento, indicando a dose adequada e dando prioridade às feridas que devem ser tratadas inicialmente, seguidas das feridas que podem ser tratadas posteriormente
- Aptidão do doente para a administração em casa pelo profissional de saúde:
 - Formação dos profissionais de saúde que irão administrar o medicamento em ambiente doméstico
 - Educação/aconselhamento do doente e do cuidador sobre a administração em casa, discussão e disponibilização do guia para doentes e cuidadores
- Aptidão do doente para a administração em casa pelo cuidador ou pelo próprio doente:
 - Requisito de que pelo menos uma aplicação de Vyjuvek seja administrada pelo doente/cuidador sob a supervisão de um profissional de saúde em ambiente clínico (ou tantas vezes quantas as necessárias para que cumpra todos os passos)

Guia para doentes e cuidadores

O guia explicará o seguinte:

- Vídeo de formação sobre a administração (código QR com acesso ao vídeo sobre a administração)
- Como é efetuada a administração do Vyjuvek
- Medidas a considerar para evitar a exposição acidental
- Medidas a adotar em caso de exposição acidental e em caso de emergência
- Informações pormenorizadas sobre os pensos para as feridas tratadas, incluindo a substituição e a eliminação dos pensos
- Gestão adequada dos resíduos biológicos
- Incentivar o doente a participar no estudo de longo prazo PASS-01

Ambiente doméstico

- Requisitos aplicáveis à administração em casa, incluindo a disponibilidade e a administração atempada
- Requisitos para o transporte de seringas preparadas para o local de administração (incluindo condições de armazenamento e prazos)
- Condições adequadas para o armazenamento de Vyjuvek e manuseamento do medicamento
- Em caso de administração em casa por um cuidador ou doente, será necessário que pelo menos uma aplicação de Vyjuvek seja administrada pelo doente/cuidador sob a supervisão de um profissional de saúde em ambiente clínico (ou tantas vezes quantas as necessárias para que cumpra todos os passos)
- O médico prescritor deverá ter estabelecido um plano de tratamento, indicando a dose adequada e dando prioridade às feridas que devem ser tratadas inicialmente, seguidas das feridas que podem ser tratadas posteriormente

Vídeo sobre a preparação da dose de Vyjuvek

O vídeo explicará: todos os passos necessários para misturar e preparar as seringas de Vyjuvek para administração, incluindo as condições de transporte das seringas preparadas para o local de administração, de acordo com o RCM e o Folheto Informativo da UE.

Vídeo sobre a administração de Vyjuvek

O vídeo explicará: todos os passos de administração, incluindo o tratamento das feridas e a eliminação dos resíduos, em conformidade com o RCM e o Folheto Informativo da UE e as orientações nacionais sobre materiais geneticamente modificados e biológicos.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): A fim de caracterizar melhor a segurança a longo prazo do Vyjuvek em doentes com epidermólise bolhosa distrófica com mutação(ões) no gene da cadeia alfa 1 do colagénio tipo VII (COL7A1), incluindo doentes com idade inferior a 6 meses, o titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospetivo, não intervencional e multinacional em doentes tratados com Vyjuvek em contexto clínico real.	Relatório final: 31 de dezembro de 2034

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyjuvek 5×10⁹ unidades formadoras de placas/ml suspensão e gel para gel beremagene geperpavec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de volume extraível de suspensão contendo 5×10⁹ unidades formadoras de placas (UFP) de beremagene geperpavec.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes na suspensão: E422, cloreto de sódio, E339, E508, E340.

Excipientes no gel: E464, trometamol, cloreto de sódio, E339 e E340.

Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão e gel para gel

1 frasco para injetáveis de suspensão, 1 ml
1 frasco para injetáveis de 1,5 ml de excipiente gel

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Utilização cutânea.

Descongelar antes de utilizar. A suspensão tem de ser misturada com o gel antes da utilização.

Código QR a incluir

Para mais informações, leia o código QR ou visite: <http://ema.krystallabel.com/>

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem antes de descongelar para proteger da luz.

Prazo de validade após a descongelação: 1 mês refrigerado (entre 2 °C e 8 °C). Data da descongelação
//_.
Uma vez descongelado, não volte a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

Eliminar em conformidade com as orientações locais para os resíduos farmacêuticos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskylaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1918/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (SUSPENSÃO)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Vyjuvek 5×10⁹ UFP/ml suspensão para gel
beremagene geperpavec
Utilização cutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Misturar com o gel antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (GEL)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gel para Vyjuvek
Utilização cutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Misturar com a suspensão

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente ou cuidador

Vyjuvek 5×10⁹ unidades formadoras de placas/ml suspensão e gel para gel beremagene geperpavec

- ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Se é o cuidador de um doente que irá receber o Vyjuvek, as menções contidas neste folheto informativo são dirigidas a si, salvo indicação em contrário.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Vyjuvek e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Vyjuvek
3. Como é administrado Vyjuvek
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vyjuvek
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1 O que é Vyjuvek e para que é utilizado

Vyjuvek é uma terapia genética viral modificada. Contém a substância ativa beremagene geperpavec, um vírus geneticamente modificado que codifica a proteína humana COL7.

O Vyjuvek é utilizado no tratamento de feridas em doentes com uma doença genética rara denominada epidermólise bolhosa distrófica (EBD) com mutação(ões) no gene da cadeia alfa 1 do colagénio tipo VII (COL7A1), que afeta principalmente a pele. Pode ser utilizado desde o nascimento. A EBD é causada por um gene defeituoso que afeta a produção da proteína COL7, que «cola» as camadas cutâneas umas às outras. Se esta proteína estiver em falta ou não funcionar adequadamente, as camadas da pele não se irão unir de forma adequada. Isto torna a pele muito frágil e suscetível de criar bolhas.

O Vyjuvek foi modificado para fazer com que o vírus contenha cópias funcionais do gene defeituoso encontrado nos doentes com EBD. O medicamento transporta essas cópias funcionais do gene para as células da ferida para ajudar a cicatrizar a pele. O vírus modificado e o material genético deste medicamento não alteram o seu DNA.

2 O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Vyjuvek

Não lhe deve ser administrado Vyjuvek:

- se tem alergia ao beremagene geperpavec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de administrar ou antes que lhe seja administrado o Vyjuvek se tiver um tipo de cancro da pele denominado carcinoma de células escamosas. O Vyjuvek não deve ser aplicado em feridas com um diagnóstico confirmado ou suspeito de carcinoma de células escamosas. Nos doentes que desenvolvam carcinoma de células escamosas, o Vyjuvek pode, ainda assim, ser aplicado em feridas na pele que não tem carcinoma de células escamosas confirmado ou suspeito.

Contacto accidental com Vyjuvek

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Embora o medicamento não se integre no seu próprio DNA, deve evitar a exposição accidental de outras zonas da pele que não estejam em ferida.

Deverá e/ou o seu médico ou enfermeiro deverão:

- Evitar o contacto direto com feridas tratadas (por exemplo, tocar ou coçar) e com os pensos utilizados nas feridas tratadas por um período de cerca de 24 horas após o tratamento.
- O seu médico/enfermeiro e o seu cuidador devem usar equipamento de proteção individual (por exemplo, luvas, máscara, proteção ocular) quando administram o Vyjuvek e quando ajudam a substituir e a eliminar os pensos utilizados nas feridas (por exemplo, luvas), ver secção 3 «Como é administrado Vyjuvek».

Seguimento a longo prazo

Os doentes que tomam este medicamento podem participar num estudo para avaliar a segurança deste medicamento a longo prazo. Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre este estudo e sobre a forma como pode participar.

Outros medicamentos e Vyjuvek

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não existem informações sobre como o Vyjuvek pode reagir com outros medicamentos aplicados nas feridas. Não aplique outros medicamentos nas suas feridas juntamente com o Vyjuvek. Depois de o Vyjuvek ter sido limpo das feridas, podem ser retomados os cuidados habituais.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento com outros medicamentos, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de ser tratado com o Vyjuvek ou de manusear o Vyjuvek.

Os efeitos deste medicamento na gravidez e no feto não são conhecidos. A utilização de Vyjuvek não é recomendada durante a gravidez.

O Vyjuvek não foi estudado em mulheres a amamentar. Desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno. É importante informar o seu médico ou enfermeiro se estiver a amamentar ou se planeia fazê-lo. Estes profissionais poderão ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou se deve parar de tomar o Vyjuvek, tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e o benefício do Vyjuvek para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É expectável que os efeitos de Vyjuvek sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas sejam poucos ou nenhuns.

3 Como é administrado Vyjuvek

O Vyjuvek destina-se exclusivamente a utilização cutânea em feridas. O Vyjuvek é administrado uma vez por semana por um médico ou enfermeiro numa clínica ou em casa. Se o médico ou enfermeiro considerar apropriado, tanto o doente como o cuidador poderão aplicar o medicamento, desde que tenham recebido a formação adequada.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou enfermeiro. Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver alguma dúvida.

A dose semanal máxima recomendada de Vyjuvek para crianças com idade inferior a 3 anos é até 1 ml (2×10^9 UFP).

A dose semanal máxima recomendada de Vyjuvek para adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 anos é até 2 ml (4×10^9 UFP).

Área de ferida (cm ²)*	Volume (ml)
< 20	< 0,2
20 a < 40	0,2 a < 0,4
40 a 60	0,4 a < 0,6
60 a < 200	0,6 a < 2

UFP = unidades formadoras de placas

O Vyjuvek deve ser aplicado na ferida selecionada, em pequenas gotículas afastadas entre si cerca de 1 cm por 1 cm (largura da ponta de um dedo).

Pode não ser possível tratar todas as feridas em cada sessão de tratamento. O Vyjuvek deve ser aplicado nas feridas até que estas fechem antes de selecionar nova(s) ferida(s) a tratar. Deve ser dada prioridade ao tratamento semanal de feridas anteriormente tratadas, caso estas voltem a abrir. Se não existirem feridas, o Vyjuvek não deve ser administrado.

Como aplicar o Vyjuvek

O seu farmacêutico irá preparar o Vyjuvek para si. O Vyjuvek ser-lhe-á fornecido em seringas com tampa. Certifique-se de que tem o número correto de seringas tendo em conta a posologia recomendada.

Preparação das feridas

As feridas devem ser cuidadosamente limpas antes de aplicar o Vyjuvek.

- Remova cuidadosamente quaisquer medicamentos e pomadas da zona da ferida.
- Não utilize medicamentos que possam conter agentes antivirais. Se não tiver a certeza se algo que utiliza contém estes agentes, pergunte ao seu médico ou enfermeiro.

Preparação da seringa

As seringas de Vyjuvek serão dispensadas pela farmácia num saco de plástico dentro de um recipiente isolado adequado para o transporte até ao local de administração (por exemplo, na clínica ou em casa) (ver secção 5 «Como conservar Vyjuvek»).

Depois de receber o recipiente isolado, deve conservá-lo num local seguro, à temperatura ambiente, limpo e livre de potenciais contaminações.

- O recipiente exterior só deve ser aberto pela pessoa responsável pela administração.
- A pessoa responsável pela administração deve verificar se o recipiente está intacto e se não existem sinais de derrame antes da utilização.

As mulheres grávidas não devem preparar nem administrar o Vyjuvek e devem evitar o contacto direto com a pele onde o medicamento é aplicado ou com pensos que tenham estado em contacto com o medicamento.

Deve ser utilizado equipamento de proteção individual (por exemplo, luvas, máscara e proteção ocular) durante o manuseamento de Vyjuvek.

Prepare a seringa.

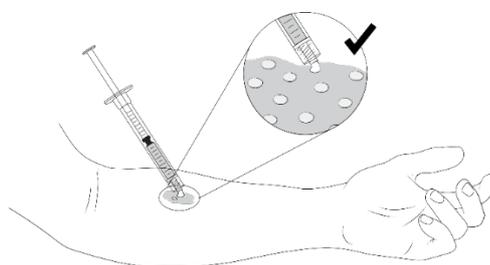
- Antes da primeira utilização de cada seringa, comece por virar a ponta da seringa para cima e, em seguida, puxe ligeiramente o êmbolo para baixo e depois empurre-o lentamente para cima.
- Deve formar-se uma pequena gotícula de Vyjuvek na ponta da seringa.

Aplique o Vyjuvek na ferida selecionada, em pequenas gotículas afastadas entre si cerca de 1 cm por 1 cm (largura da ponta de um dedo), sendo que apenas a gotícula de Vyjuvek deve tocar na ferida.

A ponta da seringa não deve tocar na pele para evitar a contaminação do gel que ainda está na seringa.

O padrão de gotículas resultante deve ser semelhante a uma grelha.

A quantidade aplicada de Vyjuvek pode variar à medida que o tamanho da ferida diminui ou aumenta.



Após a administração de Vyjuvek na ferida, cubra a ferida com um penso não absorvente e repelente de água (um penso que não absorva o Vyjuvek). O penso deve ser cortado com um tamanho ligeiramente maior do que a ferida, mas isso pode variar de acordo com a sua preferência.

Quando as gotículas de Vyjuvek ficam cobertas pelo penso repelente de água, forma-se uma camada fina e uniforme de Vyjuvek na ferida.



O penso convencional deve ser cortado com um tamanho ligeiramente maior do que o do penso repelente de água. Cubra o penso não absorvente com o penso convencional.



Deixe o penso no local por um período de cerca de 24 horas após o tratamento.

Evite tocar ou coçar as zonas das feridas tratadas ou dos pensos.

Depois de substituir o penso de Vyjuvek, poderá retomar os seus cuidados habituais.

Medidas a adotar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental (por exemplo, através de salpicos nos olhos ou nas membranas mucosas), lave com água limpa durante, pelo menos, 5 minutos.

Em caso de exposição da pele intacta, limpe cuidadosamente a área afetada com água e sabão e/ou um desinfetante.

Todas as superfícies que possam ter estado em contacto com o beremagene geperpavec devem ser limpas e todos os derrames devem ser desinfetados com um agente virucida como a lixívia.

Eliminação da seringa

Qualquer seringa de Vyjuvek utilizada ou não utilizada e os materiais que possam ter estado em contacto com o Vyjuvek (por exemplo, luvas) devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais relativas a resíduos farmacêuticos.

Substituição e eliminação dos pensos

As pessoas que substituem (ou ajudam a substituir) e eliminam os pensos de Vyjuvek usados nas feridas devem usar luvas de proteção.

Todos os pensos que possam ter estado em contacto com o Vyjuvek devem ser desinfetados com um agente antiviral como a lixívia. Os materiais de penso desinfetados podem ser eliminados, dentro de um saco de plástico separado e selado, no lixo doméstico ou de acordo com os requisitos locais.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se ainda tiver dúvidas depois de ler este folheto informativo.

Durante quanto tempo deve utilizar Vyjuvek

Deve continuar a utilizar o medicamento semanalmente até que as feridas estejam fechadas. Se as feridas previamente tratadas voltarem a abrir, o medicamento deverá ser novamente aplicado. Pode não ser possível aplicar o Vyjuvek em todas as feridas em cada tratamento. Se não tiver feridas, não deve ser tratado com o Vyjuvek.

Se lhe for administrado mais Vyjuvek do que deveria

A experiência clínica com a sobredosagem de Vyjuvek é limitada. Em caso de sobredosagem, o seu médico ou enfermeiro tratará os sintomas conforme necessário.

Caso se tenha esquecido de uma dose de Vyjuvek

Em caso de esquecimento de uma dose, o Vyjuvek deve ser administrado o mais rapidamente possível e devem ser mantidos os tratamentos semanais. Não se recomenda a interrupção do seu tratamento sem consultar previamente o seu médico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4 Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As reações adversas mais frequentes notificadas no ensaio clínico foram:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Comichão na pele

- Arrepios
- Vermelhidão da pele
- Erupção na pele
- Tosse
- Nariz a pingar

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5 Como conservar Vyjuvek

Receberá o medicamento em seringas tapadas com uma tampa de plástico dentro de um saco de plástico selável, num recipiente isolado («recipiente exterior») adequado para o transporte. Conserve este medicamento conforme recomendado pelo seu farmacêutico.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O seu farmacêutico é responsável pelo armazenamento adequado do medicamento. As seguintes informações destinam-se ao seu farmacêutico.

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

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem antes de descongelar para proteger da luz.

Depois de descongelar, a(s) embalagem(ns) pode(m) ser conservada(s) no frigorífico (entre 2 e 8 °C) por um período até 1 mês.

Após a mistura, foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização por um período de 168 horas (7 dias) a uma temperatura entre 2 e 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ultrapassar as 24 horas a uma temperatura entre 2 e 8 °C, exceto se a mistura tiver sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

As seringas podem ser deixadas à temperatura ambiente durante um período máximo de 8 horas.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade. As seringas podem variar de cor, de amarelo opalescente a incolor. Não utilize este medicamento se detetar alguma descoloração.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver alguma dúvida.

6 Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vyjuvek

- A substância ativa é o beremagene geperpavec. Um frasco para injetáveis contém 5×10^9 UFP de suspensão de beremagene geperpavec em 1 ml.
- Os outros componentes são:
 - Suspensão: glicerol (E422), cloreto de sódio, fosfato dissódico (E339), cloreto de potássio (E508), fosfato dipotássico (E340).
 - Gel: hipromelose (E464), trometamol, cloreto de sódio, fosfato dissódico (E339), fosfato dipotássico (E340).

Qual o aspeto de Vyjuvek e conteúdo da embalagem

Vyjuvek 5×10^9 UFP/ml é uma suspensão e um gel para gel.

Suspensão

Suspensão amarela opalescente a incolor após a descongelação do produto congelado. É fornecida num frasco para injetáveis de copolímero de olefina cíclica, com tampa de elastómero termoplástico e cápsula verde, contendo 1 ml de suspensão.

Gel

Gel viscoso límpido, após a descongelação do produto congelado. É fornecido num frasco para injetáveis de vidro tipo 1, com tampa de elastómero de bromobutilo e cápsula azul, contendo 1,5 ml de gel.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de suspensão e um frasco para injetáveis de gel.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Fabricante

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Estão também disponíveis informações detalhadas sobre a administração deste medicamento através da leitura do código QR apresentado abaixo ou na embalagem exterior com um smartphone.

Estas informações também estão disponíveis no seguinte endereço URL:

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

Código QR a incluir

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de utilizar.

Preparação e administração de Vyjuvek

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

Durante a preparação, administração e eliminação, devem ser tomadas as precauções adequadas. Deve ser utilizado equipamento de proteção individual (por exemplo, luvas, máscara e proteção ocular) durante o manuseamento de Vyjuvek.

As profissionais de saúde ou cuidadoras que estejam grávidas não devem administrar o Vyjuvek e não devem estar em contacto direto com feridas tratadas, nem com qualquer material que tenha estado em contacto com feridas tratadas.

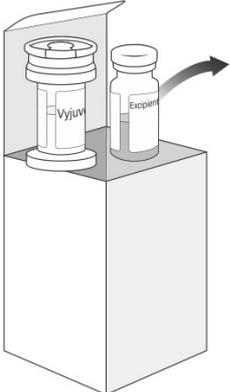
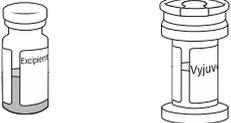
Preparação antes da administração

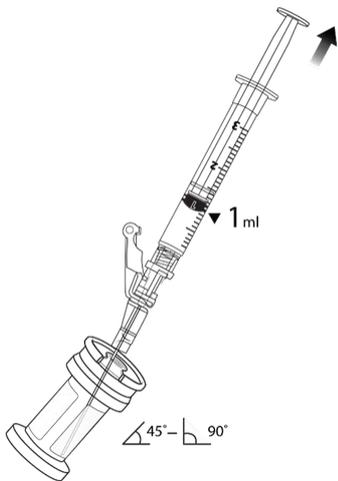
Para preparar o Vyjuvek, siga os passos descritos abaixo.

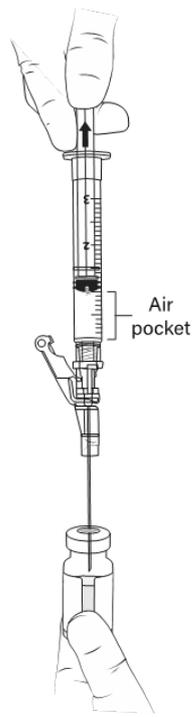
Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de suspensão (1 ml) e um frasco para injetáveis de gel (1,5 ml)

Após a mistura, a concentração do medicamento é de 2×10^9 UFP/ml.

Tabela 1. Preparação antes da administração

	Passo 1	Passo 2
<p>Antes da utilização, os frascos congelados devem ser retirados da embalagem e deixados à temperatura ambiente. (Passo 1).</p> <p>Uma vez descongelados (por cerca de 30 minutos), os frascos não podem ser recongelados. (Passo 2)</p> <p>Inspecione visualmente o frasco para injetáveis contendo a suspensão. A suspensão pode conter partículas de cor branca a esbranquiçada que são inerentes ao produto.</p> <p>A suspensão pode variar de cor, de amarelo opalescente a incolor. Não utilize este medicamento se detetar a presença de partículas ou alguma descoloração.</p> <p>Inspecione visualmente o frasco contendo o gel. O gel é um gel límpido, incolor e viscoso. Não utilize o gel se detetar a presença de partículas ou alguma descoloração.</p> <p>Inverta cuidadosamente o frasco para injetáveis contendo a suspensão 4 a 5 vezes para misturar o conteúdo.</p> <p>Retire as cápsulas dos frascos e limpe cada uma das tampas com uma compressa embebida em álcool. Deixe-as secar.</p>		 <p>Frasco de gel (esquerda)</p> <p>Frasco de suspensão de Vyjuvek (direita)</p>

<p>Utilizando a técnica asséptica, retire 1 ml de suspensão descongelada (Passo 1) utilizando uma seringa de 3 ml com uma agulha (por exemplo, 16G ou 18G).</p> <p>Transfira 1 ml de suspensão descongelada para o frasco contendo o gel descongelado (Passo 2).</p>	Passo 1	Passo 2
	 <p style="text-align: center;">Frasco de suspensão de Vyjuvek</p>	 <p style="text-align: center;">Frasco de gel</p>

<p>Sem retirar a agulha do frasco de gel, puxe a agulha para que fique acima do líquido, retire 1 ml de ar (bolsa de ar) para expulsar o ar o frasco de gel após a adição de 1 ml de suspensão de Vyjuvek e, em seguida, retire a seringa e a agulha e elimine-as.</p> <p>Nas instruções que se seguem, o frasco contendo a mistura de suspensão e gel será referido como «frasco de Vyjuvek».</p>	 <p style="text-align: center;">Frasco de Vyjuvek</p>
--	---

Coloque uma compressa com álcool na tampa do frasco para injetáveis de gel e agite vigorosamente o frasco manualmente durante pelo menos 10 segundos. O excipiente gel deve incorporar a suspensão formando um gel homogêneo.

Inspecione visualmente o frasco de Vyjuvek. O gel que contém a substância ativa pode conter partículas brancas a esbranquiçadas que são inerentes ao medicamento. A mistura, tal como a suspensão, pode variar de cor, de amarelo opalescente a incolor. Não utilize este medicamento se detetar a presença de partículas ou alguma descoloração.



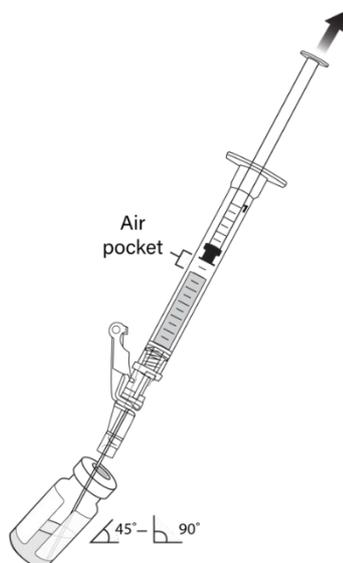
Frasco de Vyjuvek

Coloque uma nova agulha (por exemplo, 16G ou 18G) numa seringa de 1 ml e retire lentamente 0,5 ml de Vyjuvek (Passo 1). Não inverta o frasco para retirar a seringa do Vyjuvek.

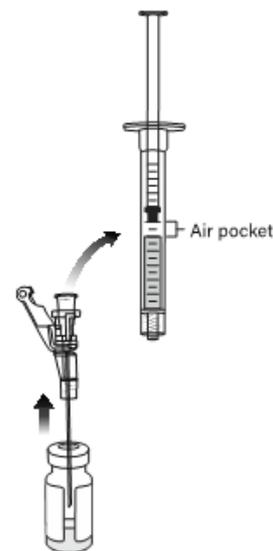
Sem retirar a agulha do frasco, levante a ponta da agulha para que fique acima do nível de Vyjuvek e retire a seringa, deixando a agulha dentro da tampa do frasco (Passo 2).

Pode-se formar uma bolsa de ar, o que é normal.

Passo 1



Passo 2

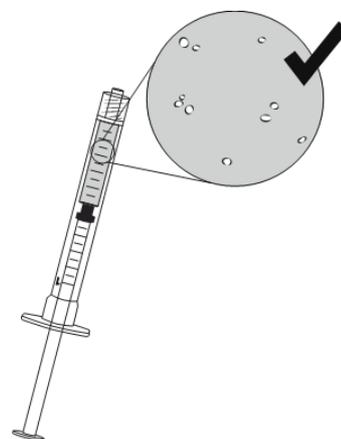
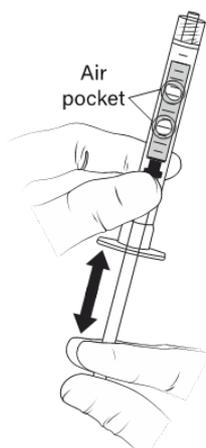


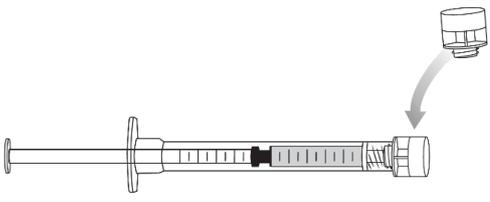
Frasco de Vyjuvek

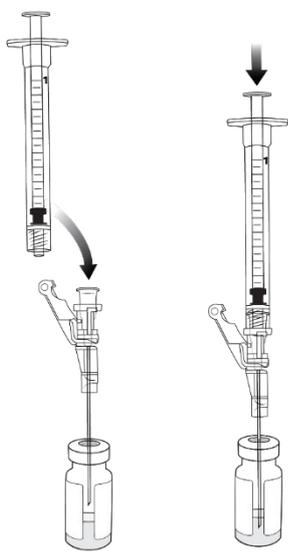
Puxe e empurre o êmbolo suavemente para remover a bolsa de ar.

NÃO bata na seringa para remover a bolsa de ar.

Podem permanecer pequenas bolhas, isso é normal.



<p>Tape a seringa e coloque de lado.</p>	

<p>Pegue na outra seringa de 1 ml, acople-a à agulha que ficou na tampa do frasco de gel e retire 0,5 ml de Vyjuvek, remova a bolsa de ar e tape a seringa. O volume extraível é de 2,0 ml (4×10^9 UFP).</p> <p>Repita conforme aplicável de acordo com a posologia recomendada.</p> <p>Rotule a seringa com a identificação do doente, o nome do produto, o número do lote, o prazo de validade e as condições de armazenamento. Evite tapar as marcas da seringa necessárias para a administração.</p> <p>Coloque as seringas de Vyjuvek tapadas num saco de plástico selável.</p> <p>Rotule o saco de plástico com a identificação do doente, o nome do produto, o número do lote, o prazo de validade e as condições de armazenamento.</p> <p>Não podem ser utilizados mais de 2 ml (quatro seringas de 0,5 ml) na mesma semana, uma vez que esta é a dose semanal máxima.</p>	
--	--

Coloque o saco de plástico selável com as seringas de Vyjuvek num recipiente terciário isolado apropriado («recipiente exterior»), para manter uma temperatura de transporte entre 2 e 8 °C, adequada para o transporte, e para proteger da luz.

O recipiente exterior tem de estar completamente fechado para o transporte.

Só deve abrir o recipiente exterior de transporte das seringas de Vyjuvek preparadas no local de administração.

Medidas a adotar em caso de exposição accidental

Todas as superfícies que possam ter estado em contacto com o beremagene geperpavec devem ser limpas e todos os locais com produto derramado devem ser desinfetados com um agente virucida, como álcool isopropílico a 70 %, peróxido de hidrogénio a 6 % ou cloreto de amónio < 0,4 %.

Em caso de exposição accidental (por exemplo, através de salpicos nos olhos ou nas membranas mucosas), lavar com água limpa durante, pelo menos, 5 minutos.

Em caso de exposição da pele intacta ou de ferimentos causados pela agulha, limpe cuidadosamente a área afetada com água e sabão e/ou um desinfetante.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

Desinfete os materiais da primeira substituição do penso com um agente virucida, como álcool isopropílico a 70 %, peróxido de hidrogénio a 6 % ou cloreto de amónio < 0,4 %, e elimine os materiais desinfetados num saco de plástico selado separado no lixo doméstico ou de acordo com os requisitos locais.

Qualquer seringa de Vyjuvek utilizada ou não utilizada e os materiais que possam ter estado em contacto com o Vyjuvek (por exemplo, agulhas, seringas, luvas, etc.) devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais relativas a resíduos farmacêuticos.