

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Filsuvez gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat 100 mg extract (als droog extract, geraffineerd) van *Betula pendula Roth* (ruwe berk), *Betula pubescens Ehrh.* (zachte berk) en hybride vormen van beide soorten, cortex (equivalent aan 0,5-1,0 g berkenschors), waarvan 84-95 mg triterpenen berekend als de som van betuline, betulinezuur, erythrodiol, lupeol en oleanolzuur. Extractiemiddel: n-heptaan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

Kleurloze tot ietwat geelachtige, opalescente, niet-waterige gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van wonden die qua diepte tot in de lederhuid reiken ten gevolge van dystrofische en junctionele epidermolysis bullosa (EB) bij patiënten van 6 maanden en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gel moet worden aangebracht op het wondoppervlak met een dikte van ongeveer 1 mm en worden bedekt met een steriel, niet-klevend wondverband of aangebracht op het verband zelf, zodat de gel rechtstreeks in contact komt met de wond. Gebruik een rijkelijke hoeveelheid gel. Wrijf de gel niet in. Telkens wanneer het wondverband wordt vervangen, moet opnieuw gel worden aangebracht. Tijdens klinisch onderzoek werd een totaal wondoppervlak van maximaal 5.300 cm² behandeld. De mediane totale wondoppervlakte bedroeg 735 cm². Als symptomen na gebruik aanhouden of verergeren, of als wondcomplicaties optreden, moet de toestand van de patiënt volledig klinisch worden beoordeeld voordat de behandeling wordt voortgezet. Ook nadien moet regelmatig opnieuw geëvalueerd worden.

Speciale populaties

Nier- of leverfunctiestoornissen

Er zijn geen studies met Filsuvez uitgevoerd bij patiënten met een verstoorde nier- of leverwerking. Er wordt niet verwacht dat de dosis moet worden aangepast of met bijzonderheden rekening moet worden gehouden bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patiënten

Voor pediatrische patiënten (6 maanden en ouder) is de dosering dezelfde als voor volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van Filsuvez bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor cutane toepassing.

Filsuvez moet worden aangebracht op wonden die zijn schoongemaakt. Dit geneesmiddel is niet geschikt voor oftalmisch gebruik en mag niet worden aangebracht op slijmvliezen.

Elke tube is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. De tube moet na gebruik worden weggegooid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1. vermelde hulpstof.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Bij patiënten die met Filsuvez werden behandeld (zie rubriek 4.8), is overgevoeligheid opgetreden. Als er zich klachten en symptomen van lokale of systemische overgevoeligheid voordoen, moet het gebruik van Filsuvez onmiddellijk worden stopgezet en moet een gepaste behandeling worden opgestart.

Wondinfectie

De gel is steriel. Toch is een wondinfectie een belangrijke en ernstige complicatie die kan optreden tijdens wondgenezing. In geval van infectie wordt aanbevolen de behandeling te onderbreken. Een aanvullende standaardbehandeling kan nodig zijn (zie rubriek 4.5). De behandeling kan opnieuw worden opgestart zodra de infectie voorbij is.

Plaveiselcelcarcinoom en andere vormen van huidkanker

Patiënten met dystrofische epidermolysis bullosa (DEB) en junctionele epidermolysis bullosa (JEB) lopen mogelijk een verhoogd risico op de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinoom. Hoewel er tot nog toe geen verhoogd risico op huidkanker met Filsuvez in verband gebracht is, valt een in theorie verhoogd risico op huidkanker als gevolg van het gebruik van Filsuvez niet uit te sluiten. Als plaveiselcelcarcinoom of een andere vorm van huidkanker wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling van het aangetaste gebied worden stopgezet.

Gebruik bij dominante dystrofische epidermolysis bullosa (DDEB) en junctionele epidermolysis bullosa (JEB)

Er is slechts een beperkte hoeveelheid klinische gegevens over het gebruik van Filsuvez bij patiënten met DDEB en JEB (zie rubriek 5.1). De aandoening van de patiënt moet regelmatig worden gecontroleerd om het voordeel van voortzetten van de behandeling te beoordelen.

Berkenpollenallergie

Filsuvez is veilig voor gebruik bij mensen die allergisch zijn voor berkenpollen, omdat die allergenen niet aanwezig zijn in dit geneesmiddel.

Ongewild contact met de ogen

In geval van blootstelling aan de ogen moet het product worden verwijderd door de ogen te spoelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Omdat de systemische blootstelling aan het hoofdbestanddeel betuline na cutaan gebruik verwaarloosbaar is, wordt geen interactie met

systemische behandelingen verwacht. Interacties met topische producten zijn niet onderzocht in klinische studies. Andere topische producten mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met Filsuvez. Het is beter om dat achtereenvolgens of afwisselend te doen, afhankelijk van de klinische noodzaak.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Filsuvez bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten tijdens de zwangerschap verwacht aangezien de systemische blootstelling aan Filsuvez verwaarloosbaar is. Filsuvez kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of berkenschorsextract/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan Filsuvez verwaarloosbaar is. Filsuvez kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt, tenzij de borststreek de te behandelen zone is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen neveneffecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten die berkenschorsextract toegediend kregen. Er worden geen effecten op de vruchtbaarheid bij mensen verwacht, aangezien de systemische blootstelling verwaarloosbaar is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Filsuvez heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst waargenomen bijwerkingen waren wondcomplicaties (bij 11,6% van de patiënten met epidermolysis bullosa (EB) en 2,9% van de patiënten met andere wonden die qua diepte tot in de lederhuid reiken), reactie op de toedieningsplaats (bij 5,8% van de patiënten met EB), wondinfecties (bij 4,0% van de patiënten met EB), pruritus (bij 3,1% van de patiënten met EB en 1,3% van de patiënten met andere wonden die qua diepte tot in de lederhuid reiken), pijnlijke huid (bij 2,5% van de patiënten met andere wonden die qua diepte tot in de lederhuid reiken) en overgevoeligheidsreacties (bij 1,3% van de patiënten met EB). Er waren geen klinisch relevante verschillen in de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met EB en die bij patiënten met andere wonden die qua diepte tot in de lederhuid reiken.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen onderverdeeld naar de systeem/orgaanklassen en voorkeursterm volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst gerangschikt.

De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 somt alle bijwerkingen op die tijdens klinische studies zijn gerapporteerd.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Wondinfecties	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheidsreacties*	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Wondcomplicatie**	Pruritus	
			Dermatitis ^a
			Jeukende rash ^a
			Purpura ^a
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reacties op de toedieningsplaats* (bv. pijn op de toedieningsplaats en pruritus op de toedieningsplaats)	Pijn ^a
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Wondcomplicatie* ^a	Wondsecretie

* Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

^a Bijwerkingen waargenomen in onderzoeken onder patiënten met tweedegraads brandwonden of huidtransplantaties met partiële huiddikte.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Vaak voorkomende gevallen van op overgevoeligheid lijkende reacties zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met epidermolysis bullosa (EB). Het gaat om reacties als rash (uitslag), urticaria en eczeem, die licht van aard waren bij 1,3% van de patiënten en ernstig bij 0,4% van de patiënten. Zie rubriek 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

Reacties op de toedieningsplaats

Lichte of matige reacties op de toedieningsplaats komen vaak voor. Het gaat daarbij om pijn op de toedieningsplaats en pruritus op de toedieningsplaats.

Wondcomplicaties

In onderzoeken met patiënten met epidermolysis bullosa (EB) omvatten wondcomplicaties verschillende soorten lokale complicaties, zoals een uitgebreider wondoppervlak, wondheropening, wondpijn en wondbloeding.

In onderzoeken met patiënten met tweedegraads brandwonden of huidtransplantaties met partiële huiddikte omvatten wondcomplicaties verschillende soorten lokale complicaties, zoals postoperatieve complicaties, wondnecrose, wondsecretie, gestoorde genezing of ontsteking van de wond.

Pediatrische patiënten

70% (n = 156) van de patiënten die in het hoofdonderzoek (zie rubriek 5.1) werden gerandomiseerd, waren jonger dan 18 jaar. De mediane leeftijd was 12 jaar. 8% (n = 17) van de patiënten waren jonger dan 4 jaar en 2 patiënten waren jonger dan 1 jaar. Bij de pediatrische patiënten werden vergelijkbare bijwerkingen waargenomen als bij de andere patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Een overdosis met Filsuvez is onwaarschijnlijk. Er zijn geen gevallen van overdosis gemeld als gedurende meer dan 90 dagen een maximale hoeveelheid van 69 g per dag werd gebruikt.

Er zijn geen gegevens aan de hand waarvan het effect van accidentele ingestie van Filsuvez kan worden vastgesteld. Verdere behandeling dient plaats te vinden zoals klinisch geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten voor de behandeling van wonden en ulcera, overige wondhelende middelen; ATC-code: D03AX13.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Celkweekanalyses met menselijke primaire keratinocyten en fibroblasten en ex-vivo-onderzoeken met varkenshuid tonen aan dat het extract met inbegrip van het hoofdbestanddeel betuline ontstekingsmediatoren moduleren en in verband worden gebracht met de activering van intracellulaire routes waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij keratinocytdifferentiatie en -migratie, wondgenezing en -sluiting.

Het precieze werkingsmechanisme van Filsuvez bij wondgenezing is niet bekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Filsuvez bij de behandeling van wonden die qua diepte tot in de lederhuid reiken die in verband worden gebracht met erfelijke epidermolysis bullosa (EB) zijn geëvalueerd in een wereldwijd gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd fase 3-hoofdonderzoek bij volwassenen en kinderen (studie BEB-13; EASE). Patiënten met dystrofische epidermolysis bullosa (DEB) en junctionele epidermolysis bullosa (JEB) werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar een groep die Filsuvez kreeg (n = 109) of een groep met blinde controle (bestaande uit zonnebloemolie, geraffineerd; bijenwas, gele en carnaubawas) (n = 114). Ze kregen de instructie om een laag van ongeveer 1 mm van het onderzoeksgeneesmiddel tijdens elke verbandwissel (om de 1 tot 4 dagen) gedurende 90 dagen aan te brengen op al hun wonden. Tijdens randomisatie koos de onderzoeker één wond die zou worden gebruikt om het primaire werkzaamheidseindpunt te evalueren. De geselecteerde wond werd omschreven als een wond die qua diepte tot in de lederhuid reikt met een oppervlakte van 10-50 cm², die ontstond in de 21 dagen tot 9 maanden voorafgaand aan de screening. Het primaire eindpunt was de verhouding van patiënten bij wie de geselecteerde wond als eerste volledig gesloten was op dag 45 van de dubbelblinde onderzoeksfase van 90 dagen. Na afloop van die dubbelblinde onderzoeksfase begonnen patiënten aan een open-labelfase van 24 maanden, waarin alle wonden met Filsuvez werden behandeld.

Van de 223 gerandomiseerde patiënten was de mediane leeftijd 12 jaar (bereik: 6 maanden tot 81 jaar). Van hen was 70% jonger dan 18 jaar en 8% was jonger dan 4 jaar. 60% van de gerandomiseerde patiënten was mannelijk. Van deze 223 patiënten hadden 195 mensen dystrofische epidermolysis bullosa (DEB). Van hen waren er 175 patiënten met recessieve DEB (RDEB) en 20 met dominante DEB (DDEB). Daarnaast leden 26 patiënten aan junctionele epidermolysis bullosa (JEB). In de dubbelblinde fase bracht de meerderheid van de patiënten (tussen 70% en 78%) de onderzoeksbehandeling ofwel dagelijks ofwel om de 2 dagen aan op alle wonden. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor zwarte en Aziatische patiënten.

De resultaten, waaronder het primaire eindpunt, staan in tabel 2.

Tabel 2: Werkzaamheidsresultaten (studie BEB-13; dubbelblinde fase van 90 dagen, volledige analyseset)

Werkzaamheidsparameter	Filsuvez n = 109	Controlegel n = 114	p-waarde
Aandeel patiënten met eerste volledig gesloten geselecteerde wond binnen 45 dagen	41,3%	28,9%	0,013
Volgens EB-subtype			
RDEB (n = 175)	44,0%	26,2%	0,008
DDEB (n = 20)	50,0%	50,0%	0,844
JEB (n = 26)	18,2%	26,7%	0,522
Aandeel patiënten met eerste volledig gesloten geselecteerde wond binnen 90 dagen*	50,5%	43,9%	0,296

* Belangrijkste secundaire eindpunt

De mediane dagelijkse graad van blootstelling voor alle patiënten in de dubbelblinde en open-labelfase samen worden weergegeven in tabel 3. De mediane duur van de behandeling met Filsuvez bedraagt voor alle patiënten in de dubbelblinde en open-labelfase 733 dagen, met een maximum van 931 dagen.

Tabel 3: Mediane dagelijkse en cumulatieve graad van blootstelling en aantal gebruikte tubes per maand voor dubbelblinde en open-labelfase samen - alle patiënten en per leeftijdscategorie

	Alle patiënten	0 - < 4 jaar	4 - < 12 jaar	12 - < 18 jaar	≥ 18 jaar
Mediane dagelijkse blootstellingsgraad (gram per dag)	10	15	10	10	9
Mediane cumulatieve blootstellingsgraad (gram)	6.117	8.240	7.660	5.769	3.467
Mediane aantal gebruikte tubes per maand	19	24	17	20	19

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Systemische blootstelling aan het hoofdbestanddeel betuline werd beoordeeld bij baseline en met regelmatige tussenpozen tijdens BEB-13, aan de hand van een bioanalytische methode met een gedroogde bloedvlek. De betulineconcentraties in veneus bloed bleven bij de overgrote meerderheid van de deelnemers onder de kwantificatielimieten (10 ng/ml). Bij een minderheid van de deelnemers werden meetbare concentraties betuline in veneus bloed waargenomen, wat erop wijst dat de absorptie van topisch toegediende betuline minimaal is. Deze concentraties in veneus bloed waren niet groter dan 207 ng/ml, waarmee ze vergelijkbaar zijn met die waargenomen bij ingestie van voedingsmiddelen die betuline bevatten.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van betuline is > 99,9%.

Metabolisme

Het in-vitro-metabolisme van betuline werd beoordeeld in een suspensie van humane hepatocyten, waarbij 99% volledig gemetaboliseerd werd binnen een tijdsbestek van 5 uur. De belangrijkste

metaboliët *in vitro* werd gevormd door oxidatie, methylering en sulfering. Drie andere metabolieten werden gevormd door sulfering of glucuronidering. Van niet-CYP-enzymroutes wordt verwacht dat ze een prominente rol spelen in het globale levermetabolisme van betuline (75%), terwijl de CYP-gemedieerde routes (25%) voornamelijk worden aangedreven door de iso-enzymen CYP3A4/5.

Betuline bleek CYP2C8 (testsubstraat amodiaquine) en CYP3A (testsubstraten testosteron en midazolam) rechtstreeks te remmen met IC₅₀-waarden van respectievelijk 0,60 µM (266 ng/ml), 0,17 µM (75 ng/ml) en 0,62 µM (275 ng/ml) in humane hepatocyten. Daarnaast veroorzaakte betuline een zeer lichte inductie van CYP3A4 mRNA (maal 2,7). Maar gezien de verwaarloosbare systemische blootstelling is geen interactie met systemische behandelingen te verwachten.

Eliminatie

Er is geen in-vivo-onderzoek naar eliminatie uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit en fototoxiciteit.

Na een topische behandeling met Filsuvez-gel gedurende 4 weken werden op de toedieningsplaats verschillende reacties waargenomen bij minivarkens, waaronder ontstekingseffecten, lymfohistiocytische inflammatoire celinfiltratie en epitheelhyperplasie. Na een dermale behandeling van 9 maanden bij minivarkens werden bij sommige dieren epidermale hyperplasie, orthokeratotische hyperkeratose, lymfocytische en/of neutrofiële infiltratie van de huid, en puistvorming in de hoornlaag waargenomen.

Genotoxiciteitsonderzoeken *in vitro* waren negatief. Er zijn geen verdere genotoxiciteits- of carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zonnebloemolie, geraffineerd.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na opening moet het product onmiddellijk worden gebruikt en na gebruik moet het worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte oprolbare aluminium tube, aan de binnenzijde bekleed met een epoxy-fenolische deklaag en met een afdichtingsmiddel in de vouw. De tube wordt afgesloten met een fraudebestendige aluminium

membraan en is voorzien van een witte schroefdop van polypropyleen. De tube is verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

1, 10 en 30 tubes met 23,4 g gel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Filsuvez gel, 23,4 g tube
EU/1/22/1652/002
EU/1/22/1652/004
EU/1/22/1652/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Amryt GmbH
Streiflingsweg 11
75223 Niefern-Öschelbronn
DUITSLAND

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Filsuvez gel
berkenschorsextract

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 g gel bevat: 100 mg berkenschorsextract (als droog extract, geraffineerd) van *Betula pendula*/*Betula pubescens* (equivalent aan 0,5-1,0 g berkenschors), waarvan 84-95 mg triterpenen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: zonnebloemolie, geraffineerd.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Gel
23,4 g
1 tube
10 tubes
30 tubes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Cutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Weggooien na gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1652/002 23,4 g tube – 1 tube
EU/1/22/1652/004 23,4 g tube – 10 tubes
EU/1/22/1652/005 23,4 g tube – 30 tubes

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

filuvez

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TUBE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Filsuvez gel
berkenschorsextract

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 g gel bevat: 100 mg berkenschorsextract (als droog extract, geraffineerd) van *Betula pendula*/*Betula pubescens*.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: zonnebloemolie, geraffineerd.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Gel
23,4 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Cutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Weggoeien na gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1652/002
EU/1/22/1652/004
EU/1/22/1652/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Filsuvez gel berkenschorsextract

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Filsuvez en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Filsuvez en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Filsuvez-gel is een kruidengeneesmiddel dat droog extract van berkenschors bevat.

Het wordt gebruikt om wonden te behandelen bij volwassenen en kinderen (van 6 maanden en ouder) die een type aandoening 'epidermolysis bullosa' (EB) hebben die 'dystrofische' epidermolysis bullosa (DEB) of 'junctionele' epidermolysis bullosa (JEB) wordt genoemd. Dat is een aandoening waarbij de bovenste huidlaag loskomt van de onderlaag, waardoor de huid bijzonder kwetsbaar wordt en er wonden ontstaan.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor berkenschors of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Als u een allergische reactie krijgt, **stop dan onmiddellijk het gebruik van dit middel** en raadpleeg uw arts of verpleegkundige. Verschijnselen van een allergische reactie zijn:

- jeuk, zwelling en roodheid van de huid die ernstiger is in het gebied waar het geneesmiddel is aangebracht

Wondinfectie is een **ernstige complicatie** die tijdens het genezingsproces kan optreden. Mogelijke tekenen van een wondinfectie zijn:

- geel of groenachtig vocht (pus) dat uit de wond komt;
- rode, warme, gezwollen of steeds pijnlijkere huid rond de wond.

Als uw wond ontstoken raakt, moet u mogelijk **stoppen met het gebruik van dit middel** en kan een andere behandeling vereist zijn. Uw arts of verpleegkundige zal u laten weten of behandeling met dit middel opnieuw kan worden opgestart zodra de infectie voorbij is.

Mensen met epidermolysis bullosa (EB) hebben een grotere kans om plaveiselcelcarcinoom te ontwikkelen, een soort huidkanker. Als bij u een vorm van huidkanker wordt vastgesteld terwijl u dit middel gebruikt, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige en **stop het gebruik van dit middel** op dat deel van uw huid.

Dit middel bevat **geen** berkenpollen, dus het mag worden gebruikt door mensen met een berkenpollenallergie.

Voorkom dat dit middel in uw ogen terechtkomt. Als dat gebeurt, spoel uw ogen dan grondig met schoon water. Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als het ongemak aanhoudt.

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Filsuvez nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Er is geen informatie beschikbaar over hoe dit middel kan reageren in combinatie met andere geneesmiddelen die op de huid worden aangebracht, via de mond worden ingenomen of worden geïnjecteerd. Gebruik geen andere producten op het wondgebied terwijl u dit middel gebruikt. Als u meerdere producten moet gebruiken, bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van dit middel op zwangere vrouwen. Maar aangezien dit geneesmiddel slechts in uiterst beperkte mate in het lichaam wordt opgenomen, is het risico voor de ongeboren baby verwaarloosbaar. Dit middel kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Maar aangezien dit geneesmiddel slechts in uiterst beperkte mate in het lichaam wordt opgenomen, is het risico voor de baby verwaarloosbaar. Dit middel kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt, tenzij de borststreek wordt behandeld.

Aangezien dit geneesmiddel slechts in uiterst beperkte mate in het lichaam wordt opgenomen, wordt er niet verwacht dat het een invloed heeft op de vruchtbaarheid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

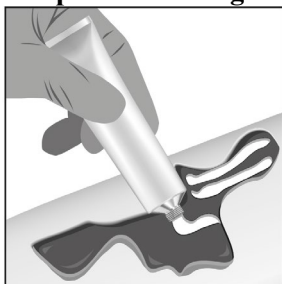
3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

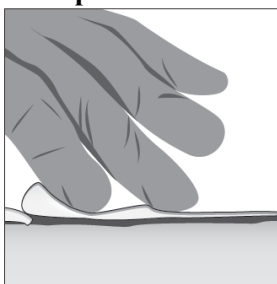
Wijze van toediening

- **Maak de wond schoon voordat u dit middel aanbrengt.**
- U kunt dit middel op 2 manieren aanbrengen:
 1. Rechtstreeks op de wond
 - Breng een dikke laag (van ongeveer 1 mm dik) aan op de wond (stap 1).
 - Verdeel de grote hoeveelheid gel over het volledige wondgebied met een schone hand of handschoen (stap 2). Wrijf de gel **niet** in.
 - Dek af met een steriel, niet-klevend wondverband (stap 3).

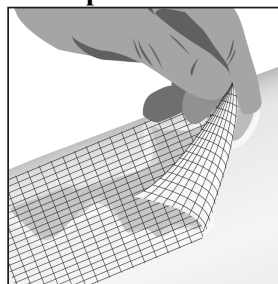
Stap 1 - Aanbrengen



Stap 2 - Verdelen



Stap 3 - Afdekken

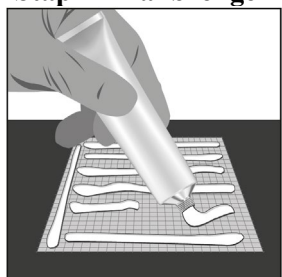


OF

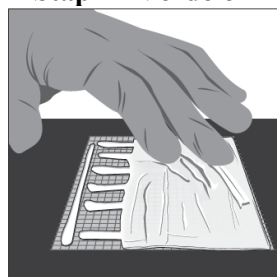
2. Op een steriel, niet-klevend verband

- Breng een dikke laag (van ongeveer 1 mm dik) aan op het wondverband (stap 1).
- Verdeel de grote hoeveelheid gel over het gebied dat rechtstreeks in contact zal komen met de wond. Doe dat met een schone hand of handschoen (stap 2).
- Dek de wond af met het verband (stap 3).

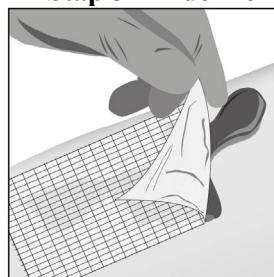
Stap 1 - Aanbrengen



Stap 2 - Verdelen



Stap 3 - Afdekken



- Breng de gel opnieuw aan elke keer als uw verband wordt vervangen, totdat de wond genezen is.
- Dit middel **is niet** geschikt voor inwendig gebruik. Vermijd contact met de ogen, mond of neusgaten. Als er per ongeluk toch contact is, spoel dan onmiddellijk met schoon water.
- Deze tube met steriele gel is bestemd voor eenmalig gebruik. Na opening moet de gel onmiddellijk worden gebruikt en moet de tube worden weggegooid, zelfs als er nog wat gel overgebleven is. Bij elke verbandwissel moet er een nieuwe tube worden gebruikt.

Gebruiksduur

Uw arts, apotheker of verpleegkundige vertelt u hoelang u de gel moet gebruiken. Als de verschijnselen aanhouden of verslechteren na gebruik, of als er wondcomplicaties optreden, raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Dit middel wordt op de huid aangebracht en wordt slechts in uiterst beperkte mate opgenomen in het lichaam. Dat maakt een overdosis bijzonder onwaarschijnlijk, zelfs als het product op grote huidgebieden en langdurig wordt aangebracht.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Breng dit middel aan tijdens de volgende geplande vervanging van het wondverband, en hervat uw normale routine.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Dit middel moet worden gebruikt volgens het advies van uw arts, apotheker of verpleegkundige. **Stop niet met het gebruik** zonder eerst uw arts, apotheker of verpleegkundige te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Informeer uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u last krijgt van een bijwerking, zoals die hieronder opgesomd.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- wondcomplicatie (bijvoorbeeld vergroting of opnieuw opengaan van de wond, wondpijn)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- wondinfectie
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- jeukende huid
- pijn en jeuk waar het geneesmiddel is aangebracht
- complicaties bij de wondgenezing

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- wondsecretie
- huidirritatie (dermatitis)
- jeukende huiduitslag
- paarskleurige huiduitslag
- pijn

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en tube na 'EXP'. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Deze tube met steriele gel is bestemd voor eenmalig gebruik. Na opening moet de gel onmiddellijk worden gebruikt en moet de tube worden weggegooid, zelfs als er nog wat gel overgebleven is. Bij elke verbandwissel moet er een nieuwe tube worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is een droog extract van berkenschors.

1 g gel bevat 100 mg extract (als droog extract, geraffineerd) van *Betula pendula* Roth (ruwe berk), *Betula pubescens* Ehrh. (zachte berk) en hybride vormen van beide soorten, cortex (equivalent aan 0,5-1,0 g berkenschors), waarvan 84-95 mg triterpenen berekend als de som van betuline, betulinezuur, erytrodiol, lupeol en oleanolzuur. Extractiemiddel: n-heptaan.

De andere stof in dit middel is geraffineerde zonnebloemolie.

Hoe ziet Filsuvez eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Filsuvez is een kleurloze tot ietwat geelachtige, opalescente, niet-waterige gel.

Filsuvez-gel is verpakt in witte oprolbare aluminium tubes. De tubes worden verzegeld met een aluminium membraan en zijn voorzien van een witte schroefdop van polypropyleen.

De tube is verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

1, 10 en 30 tubes met 23,4 g gel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

Fabrikant

Amryt GmbH

Streiflingsweg 11

75223 Niefern-Öschelbronn

Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Tel.: +370 661 663 99

pv.global@exceedorphan.com

България

ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00

Czech republic

Тел.: +359 888 918 090

pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 724 321 774
pv.global@exceedorphan.com

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf.: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Ελλάδα

Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Savska cesta 32, Zagreb, 100 00
Croatia
Tel: +385 99 320 0330
pv.global@exceedorphan.com

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Magyarország

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +36 20 399 4269
pv.global@exceedorphan.com

Malta

Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +48 502 188 023
pv.global@exceedorphan.com

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +40 744 366 015
pv.global@exceedorphan.com

Slovenija

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +386 30 210 050
pv.global@exceedorphan.com

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Slovenská republika

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 608 076 274
pv.global@exceedorphan.com

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Κύπρος

Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

ExCEED Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.