

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyjuvek 5×10^9 плакообразуващи единици/ml суспензия и гел за гел

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Беремаген геперпавек е дефектен по отношение на репликацията вектор за генна терапия, базиран на Herpes Simplex Type-1 HSV-1, който е генетично модифициран, за да експресира човешкия протеин колаген тип VII (COL7) под контрола на промотора на човешкия цитомегаловирус (hCMV).

Беремаген геперпавек се произвежда във Vero клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки флакон съдържа 1 ml използваем обем суспензия, съдържаща 5×10^9 плакообразуващи единици (PFU) беремаген геперпавек.

След смесване на 1 ml от суспензията с гела, Vyjuvek съдържа 5×10^9 PFU в 2,5 ml. Обемът, който може да бъде използван, е 2,0 ml (4×10^9 PFU).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия и гел за гел.

След размразяване от замразено състояние суспензията е опалесциращо жълта до безцветна.

Гелът е бистър вискозен гел след размразяване от замразено състояние.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vyjuvek е показан за лечение на *рани при пациенти* с дистрофична булозна епидермолиза (dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) с мутация(и) в гена за алфа 1 веригата на колаген тип VII (COL7A1) по рождение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vyjuvek трябва да се започне от медицински специалисти с опит в лечението на пациенти с дистрофична булозна епидермолиза.

Дозировка

Vyjuvek се прилага върху рана(и) по кожата веднъж седмично като малки капчици, прилагани във форма, наподобяващи решетка, приблизително на разстояние 1 cm една от друга. Може да не е възможно всички рани да бъдат третирани при всяко посещение за лечение.

Препоръчителната обща максимална седмична доза за прилагане на деца от раждането до 3-годишна възраст е 1 ml (2×10^9 PFU). Препоръчителната обща максимална седмична доза за прилагане на деца на възраст над 3 години, юноши и възрастни е 2 ml (4×10^9 PFU).

Vyjuvek трябва да се прилага върху раните до затварянето им и едва след това да се избере(ат) нова(и) рана(и) за лечение. Седмичното лечение на вече третирани рани трябва да бъде приоритетно, ако те се отворят отново. Ако няма рани, не трябва да се прилага Vyjuvek.

В таблицата по-долу е представена референтна доза за приблизителния размер на раната при деца, юноши и възрастни.

Таблица 1. Доза според площта на раната

Площ на раната (cm ²) *	Доза (PFU) ^a	Обем (ml)
< 20	$< 4 \times 10^8$	< 0,2
от 20 до < 40	4×10^8 до 8×10^8	от 0,2 до < 0,4
от 40 до 60	8×10^8 до 1.2×10^9	от 0,4 до < 0,6
От 60 до 200	$1,2 \times 10^9$ до $< 4 \times 10^9$	от 0,6 до < 2

PFU = плакообразуващи единици.

а: Максималната доза при деца на възраст под 3 години е 1 ml (2×10^9 PFU)

Ако пропуснете доза, Vyjuvek трябва да се приложи възможно най-скоро и след това трябва да се възобнови ежеседмичното дозиране.

Специални популации

Старческа популация

Не се налага корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Начин на приложение

Предпазна мярка, която трябва да бъде взета преди работа със или приложение на продукта
Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми (вж. точка 4.4). Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки по време на приготвянето, приложението и изхвърлянето. При работа с Vyjuvek трябва да се носят лични предпазни средства (напр. ръкавици, маска и предпазни средства за очите).

Бременните жени не трябва да приготвят или прилагат Vyjuvek и трябва да избягват директен контакт с третирани рани или превръзки от третирани рани (вж. точка 6.6).

Приложение

За приложение само върху рани по кожата.

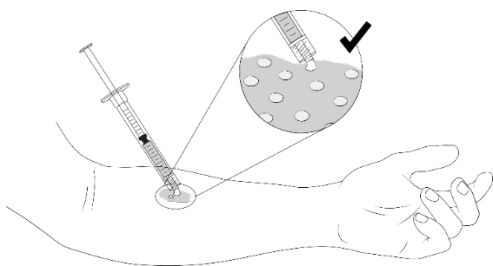
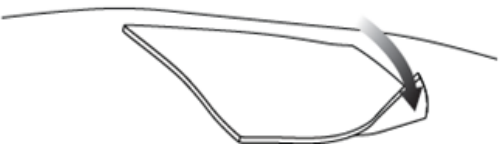
Преди приложение върху кожата суспензията и гелът трябва да се размразят и суспензията да бъде смесена с гела в аптека. За подробни указания относно приготвянето, срока на годност след смесване, приложението, мерките, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция, логистиката и изхвърлянето на Vyjuvek, вж. точки 6.3 и 6.6.

Медицинският специалист трябва да прилага Vyjuvek или в лечебно заведение (напр. клиника), или в домашни условия. Ако медицинският специалист счете за подходящо, обучените

пациенти или лица, полагащи грижи, също могат да прилагат Vyjuvek.

Преди приложение върху кожата раните трябва внимателно да се почистват с помощта на продукт, който не съдържа вируциден агент. Лекарствените продукти и мехлеми в зоната около раната трябва да се отстранят, а раната да се почисти преди приложението на Vyjuvek, за да се гарантира, че няма да бъде намалено действието му (вж. точка 4.5).

Таблица 2. Стъпки за приложение

Стъпка 1. Спринцовката Vyjuvek трябва да бъде подготвена преди първоначалното приложение, като буталото се издърпва надолу и се натисне нагоре, така че на върха на спринцовката да се образува малка капчица Vyjuvek.	
Стъпка 2. Vyjuvek трябва да се нанася върху избраната рана на малки капчици на разстояние приблизително 1 cm една от друга (широчина на върха на пръста), като само капката докосва раната. Само гелът трябва да влиза в контакт с кожата. Върхът на спринцовката не трябва да докосва кожата, за да се предотврати замърсяване на гела в спринцовката.	
Стъпка 3. След като Vyjuvek се приложи върху раната, трябва да се постави хидрофобна превръзка. Превръзката трябва да бъде изрязана в размер, малко по-голям от този на раната, но може да варира в зависимост от предпочитанията на пациента. След като капчиците Vyjuvek бъдат покрити с хидрофобна превръзка, в раната се образува тънък равномерен слой Vyjuvek.	
Стъпка 4. Стандартната превръзка трябва да бъде изрязана в размер, по-голям от хидрофобната превръзка. Стандартната превръзка ще бъде поставена върху хидрофобната превръзка, за да се предотврати разпространението на гела в други области на тялото или при близък контакт.	

Превръзката трябва да бъде оставена за около 24 часа след приложението на Vyjuvek. След сваляне на превръзките за Vyjuvek пациентът може да продължи със стандартните си грижи.

Приложението на Vyjuvek трябва да продължи ежеседмично, докато раните се затворят. Ако вече третираните се отворят отново, Vyjuvek трябва да се приложи отново. Ако няма рани, не трябва да се прилага Vyjuvek.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичния лекарствен продукт, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

Сквамозноклетъчен карцином

Vyjuvek не трябва да се прилага върху рани с потвърдена или предполагаема диагноза за сквамозноклетъчен карцином (squamous cell carcinoma, SCC). Vyjuvek все пак може да се прилага върху други рани при пациенти, които развиват SCC.

Предаване на инфекциозен агент

Беремаген геперпавек не се репликира в клетките и не се интегрира в местната ДНК и не взаимодейства по друг начин с нея.

Въпреки че беремаген геперпавек е тестван за стерилност, съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Vyjuvek, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Лицата, които боравят с беремаген геперпавек или помагат при смяна на превръзката, трябва да носят предпазни средства (вж. точка 6.6).

Бременните жени не трябва да боравят с употребявани превръзки. Полагащите грижи лица или медицинските специалисти, които прилагат гела, трябва да спазват изискването, свързано с превързването на рани. Пациентите трябва също да бъдат съветвани да избягват да докосват или чешат раните, за да се избегне замърсяване на други части на тялото, или близки контакти.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да се включат в неинтервенционно многонационално проучване, за да се оцени дългосрочната безопасност на беремаген геперпавек в реални условия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с Vyjuvek. Взаимодействията с лекарствени продукти за локално приложение не са изследвани в клинични изпитвания. Други лекарствени продукти за локално приложение не трябва да се прилагат едновременно с Vyjuvek.

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на и след лечение с Vyjuvek не е проучена. Няма данни, които да показват, че Vyjuvek може да повлияе на способността на организма да реагира по подходящ начин на живи вирусни ваксини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на беремаген геперпавек при бременни жени. Проучванията при

животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

По време на бременност не се препоръчва употребата на Vyjuvek.

Кърмене

Не е известно дали беремаген геперпавек се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Vyjuvek, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани неклинични или клинични проучвания за оценка на ефекта на беремаген геперпавек върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vyjuvek няма или има незначително влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Осемнадесет пациенти (58 %) в клиничното изпитване съобщават за поне една нежелана реакция. Най-често съобщаваните нежелани реакции са втрисане (9,7 %) и пруритус (9,7 %).

Няма нежелани реакции, които да са довели до прекратяване на лечението.

Табличен списък на нежеланите реакции

Освен ако не е посочено друго, честотите на нежеланите реакции са базирани на всички честоти на причинно-следствените нежелани събития, установени при 31 пациенти, с експозиция на беремаген геперпавек в продължение на средно 25 седмици във Фаза 3 рандомизирано, плацебо контролирано проучване между участници. За информация относно основните характеристики на пациентите в клиничното изпитване вижте точка 5.1.

В следващата таблица нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (СОК) по MedDRA, предпочитан термин и по честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата на нежеланите реакции се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3. Нежелани реакции

Системо-органен клас Предпочитан термин	Всички участници (N = 31)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Кашлица	Често
Ринорея	Често
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Пруритус	Често
Еритема	Често
Обрив	Често
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Втрисане	Често

Педиатрична популация

От 31 участници в проучването фаза 3 19 (61 %) са педиатрични пациенти (на възраст 17 години или по-малко), включително 3 (9,7 %) на възраст 3 години или по-малко. От 19-те педиатрични пациенти 8 са от женски пол (42 %).

Като се има предвид видът на продукта, начинът му на приложение и локализираното задържане, се очаква честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца да бъдат същите, както при възрастни.

Имуногенност

Има минимални данни за системна векторна експозиция след кожно приложение на Vyjuvek. Антителата срещу вирусния вектор (HSV-1) и трансгенния протеин (COL7) са оценени в подгрупа от участници в рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване между участници. Общо 64 % от оценените участници (14/22) са били позитивни за антитела срещу HSV-1 на изходно ниво. При шест от 8-те анти-HSV-1 сероотрицателни участници се наблюдава сероконверсия до седмица 26 след лечение с Vyjuvek. При участници с налични съответстващи серумни проби от изходното ниво и края на проучването, предизвикани от лекарството антитела (ADA) срещу COL7 са открити при 72 % (13/18) от пациентите, лекувани с Vyjuvek за период до 26 седмици. Неутрализиращ имунитет не е наблюдаван при първа или повтаряща се експозиция на Vyjuvek. Въздействието на сероконверсията върху поддържането на ефекта от лечението е неизвестно, тъй като липсват данни след 26 седмици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране с Vyjuvek. В случай на предозиране се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение, ако бъде счетено за необходимо от лекуващия медицински специалист.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Препарати за лечение на рани и язви, цикатризанти, АТС код: D03AX16

Механизъм на действие

Беремаген геперпавек е генна терапия, базирана на специално създаден дефектен по отношение на репликацията херпес симплекс вирус 1 (HSV-1), кодиран с ген COL7A1, предназначена да се справи с основната генетична причина за дистрофична булозна епидермолиза. Векторът HSV-1 принадлежи към семейството на човешкия херпес вирус (HHV) от двойноверижни ДНК вируси. При кожно приложение върху рани беремаген геперпавек може да трансдуцира както кератиноцити, така и фибробласти. След навлизането на беремаген геперпавек в клетките векторният геном се отлага в ядрото, без да се интегрира в ДНК на приемните клетки или да я нарушава по друг начин. След като попадне в ядрото, се инициира транскрипция на кодиращия човешки COL7A1. Получените транскрипти позволяват производство и секреция на COL7 от клетката в зряла форма. Тези молекули COL7 се аранжират (сами се подреждат) в дълги тънки снопове, които образуват закрепващи се фибрили. Закрепващите се фибрили държат епидермиса и дермата заедно и са от съществено значение за поддържане на целостта на кожата.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Vyjuvek при пациенти на възраст една година и повече с DEB с мутация(и) в гена COL7A1 е оценена в рандомизирано контролирано изпитване. Всички участници в проучването имат DEB с генетично потвърдена(и) мутация(и) в гена COL7A1. Две сравними рани при всеки участник са избрани и рандомизирани да получат или кожно приложение на беремаген геперпавек, или на плацебо (само гел) ежеседмично в продължение на 26 седмици. Общата максимална седмична доза е определена въз основа на възрастовата категория: участниците ≥ 6 месеца до < 3 години са получавали $1,6 \times 10^9$ PFU/седмица, участниците ≥ 3 години до < 6 години са получавали $2,4 \times 10^9$ PFU/седмица, а участниците ≥ 6 години са получавали $3,2 \times 10^9$ PFU/седмица.

В проучването са включени 31 участници (20 мъже и 11 жени), включително 30 участници с автозомно рецесивна DEB и един участник с автозомно доминантна DEB. Големината на първичните рани, лекувани с беремаген геперпавек, варира от 2 до 57 cm², като 74 % от раните са с размери < 20 cm², а 19 % — от 20 до < 40 cm². Големината на раните, лекувани с плацебо гел, варира от 2 до 52 cm², като 71 % от раните са с размери < 20 cm², а 26 % — от 20 до < 40 cm². Най-голямата лекуваната вторична рана е ≥ 130 cm². Средната възраст на участниците е 17 години (от 1 година до 44 години), включително 61 % педиатрични пациенти ($n=19$, от 1 до < 17 години) и 9,7 % участници под 3 години. Шестдесет и четири процента от участниците са бели; 19 % — азиатци, а останалите са били от американски индиански произход или от местното население на Аляска.

Ефикасността е оценена въз основа на подобро нарастване на раните, определено като разликата в дела на пълното (100 %) затваряне на раните на 24 седмици, потвърдено при две последователни посещения в рамките на проучването през интервал от 2 седмици, оценено на 22-ра и 24-та седмица или на 24-та и 26-та седмица между раните, лекувани с беремаген геперпавек и раните, лекувани с плацебо гел. Ефикасността е оценена също от гледна точка на разликата в дела на пълното затваряне на раната, оценено на 8-та и 10-та седмица или на 10-та и 12-та седмица, между раните, лекувани с беремаген геперпавек, и раните, лекувани с плацебо гел. Пълното нарастване на раната е определено като 100 % затваряне на рана от точната зона на раната, избрана на изходно ниво, посочена като реепителизация на кожата без дренаж, оценена в две последователни посещения през интервал от две седмици. Резултатите за ефикасността са обобщени в таблица 4.

Таблица 4. Първична крайна точка и основна вторична крайна точка *

Времеви точки за оценка на зарастването на раната	Първични рани, изложени на действието на беремаген геперпавек (N = 31)	Първични рани, изложени на плацебо (N = 31)	Абсолютна разлика (95 % доверителен интервал)	р-стойност
Първична крайна точка: пълно зарастване на раните на 6-ия месец †‡	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24—68 %)	0,002
Основна вторична крайна точка: пълно зарастване на раната на 3-ия месец ‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29—73 %)	<0,001

* Първичните и основните вторични крайни точки са анализирани за intention-to-treat популацията (за която има намерение да бъде подложена на лечение). Използвани са методи за множествена импутация, за да се отчетат липсващите данни. Фракционните отчитания се дължат на процедурата за множествена импутация, използвана за анализ. Тестването на хипотези е извършено с използването на точния тест на McNemar.

†Първичните рани са оценени на седмици 22 и 24 или на седмици 24 и 26.

‡Първичните рани са оценени на седмици 8 и 10 или на седмици 10 и 12.

5.2 Фармакокинетични свойства

В потвърдителното изпитване са извършени оценки на системната експозиция при седмични посещения на клиничния център чрез количествено определяне на геноми на беремаген геперпавек в проби от кръв и урина (отделяне на вектори), като е използван валидиран qPCR тест. Всички кръвни проби и всички проби от урина с изключение на една, взети по време на проучването, са били под границата на откриване/количествено определяне за всички участници, което показва, че няма значителна системна експозиция на участниците на вектора.

Клинична фармакокинетика и отделяне

Проучванията на биоразпределението и отделянето на вектори са подкрепящи и показват липса на системна експозиция след локализирано кожно приложение на беремаген геперпавек.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните проучвания за еднократно и многократно приложение при проучвания за токсичност.

Не са провеждани проучвания при животни за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност.

Не са провеждани проучвания за оценка на ефектите на беремаген геперпавек върху канцерогенеза, мутагенеза или увреждане на фертилитета.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Суспензия

Глицерол (E422)
Натриев хлорид
Динатриев фосфат (E339)
Калиев хлорид (E508)
Дикалиев фосфат (E340)

Гел

Хипромелоза (E464)
Трометамол
Натриев хлорид
Динатриев фосфат (E339)
Дикалиев фосфат (E340)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени картонени кутии

3 години при съхранение във фризера.

След размразяване

Ако няма фризер, кутията(ите) може да се съхранява(т) в хладилник (2 °C до 8 °C) до 3 месеца.

След като бъде съхраняван в хладилник, лекарственият продукт не трябва да се замразява отново.

След смесване

Доказана е химична и физична стабилност при употреба в рамките на 168 часа (7 дни) при 2—8 °C или до 42 дни във фризер при -15 °C до -25 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъдат повече от 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако смесването не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Спринцовките могат да се съхраняват на стайна температура до 8 часа.

Условия за транспортиране на смесен продукт

Смесен продукт се транспортира при температура 2—8 °C до мястото на приложение.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени картонени кутии

Да се съхранява в замразено състояние при температура от -15 °C до -25 °C. Да се транспортира в замразено състояние (< -20 °C).

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка преди размразяване, за да си предпазят от светлина.

След размразяване и смесване

За условията на съхранение след размразяване и след смесване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка картонена опаковка Vujuvek съдържа един флакон със суспензия и един флакон с гел.

Суспензия

1 ml използваем обем, съдържащ 5×10^9 PFU във флакон от циклоолефинов съполимер със запушалка от термопластичен еластомер и зелена капачка.

Гел

1,5 ml обем на пълнене в отделен стъклен флакон тип 1 със запушалка от бромобутилов еластомер и синя капачка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми (вж. точка 4.4). Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки по време на приготвянето, приложението и изхвърлянето. При работа с Vujuvek трябва да се носят лични предпазни средства (напр. ръкавици, маска и предпазни средства за очите).

Медицинските специалисти или полагащите грижи лица, които са бременни, не трябва да прилагат Vujuvek и не трябва да влизат в пряк контакт с третираните рани или с всякакви материали, които са били в контакт с третираните рани.

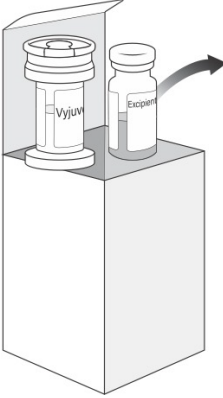
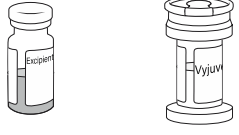
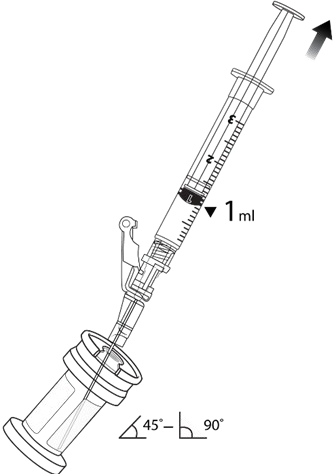
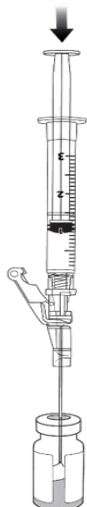
Приготвяне преди приложение

Следвайте стъпките по-долу за приготвяне на Vujuvek.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон със суспензия (1 ml използваем обем, съдържащ 5×10^9 PFU) и един флакон с гел с помощно вещество (1,5 ml).

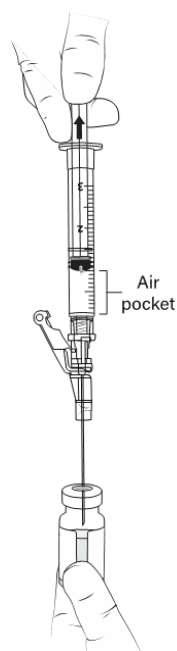
Концентрацията на лекарствения продукт е 2×10^9 PFU/ml след смесване.

Таблица 5. Етапи на подготовка преди приложение

Преди употреба флаконите трябва да бъдат извадени от картонената опаковка и да се оставят на стайна температура. (Стъпка 1) След като флаконите бъдат размразени (за около 30 минути), те не могат да бъдат повторно замразени. (Стъпка 2) Проверете визуално флакона със суспензия. Суспензията може да съдържа бели до белезникави частици, които са присъщи на продукта. Цветът на суспензията може да варира от опалесциращ жълт до безцветен. Не използвайте това лекарство, ако забележите каквато и да е промяна на цвета. Проверете визуално флакона с гел. Гелът е бистър, безцветен, вискозен гел. Не използвайте гела, ако забележите каквито и да е частици или промяна на цвета. Внимателно обърнете флакона със суспензията 4—5 пъти, за да смесите съдържанието. Свалете капачките от флаконите и почистете всяка запушалка на флакона с тампон, напоен със спирт. Оставете ги да изсъхнат.	Стъпка 1 	Стъпка 2  Флакон с гел (вляво) Флакон със суспензия Vујууек (вдясно)
С помощта на асептична техника изтеглете 1 ml размразена суспензия (Стъпка 1) с помощта на спринцовка и игла с обем 3 ml (напр. 16G или 18G). Прехвърлете 1 ml размразена суспензия във флакона с размразен гел. (Стъпка 2).	Стъпка 1  Флакон със суспензия Vујууек	Стъпка 2  Флакон с гел

Без да вадите иглата от флакона с гел, издърпайте иглата, така че да е над течността, извадете 1 ml въздух (**въздушен джоб**), за да освободите от въздух флакона с гел след добавянето на 1 ml суспензия Vyjuvek, и едва след това махнете спринцовката и иглата и ги изхвърлете.

Флаконът със смесената суспензия и гел ще се нарича флакон Vyjuvek в останалата част от настоящите указания.



Флакон Vyjuvek

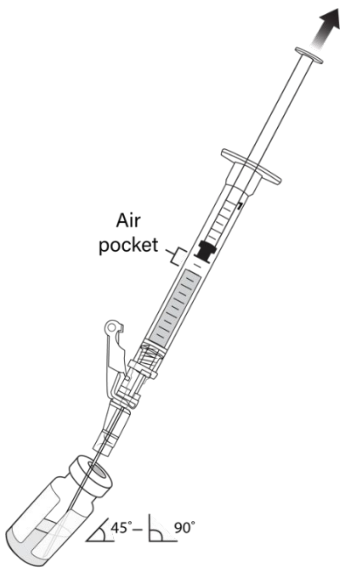
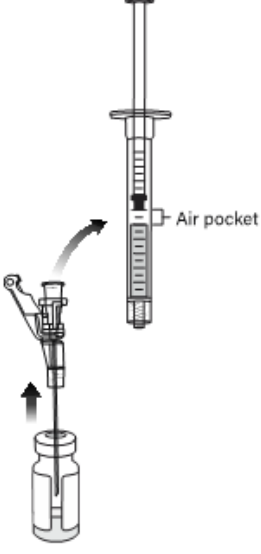
Поставете тампон, напоен със спирт, върху запушалката на флакона с гел и разклатете флакона енергично с ръка за поне 10 секунди. Гелът с помощно вещество трябва да се смеси със суспензията, за да се образува хомогенен гел.

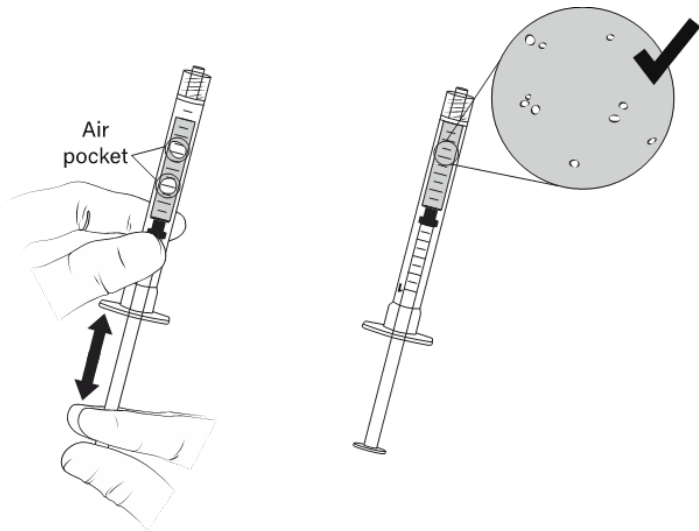
Прегледайте визуално флакона Vyjuvek. Гелът, съдържащ активното вещество, може да съдържа бели до белезникави частици, които са присъщи на продукта.

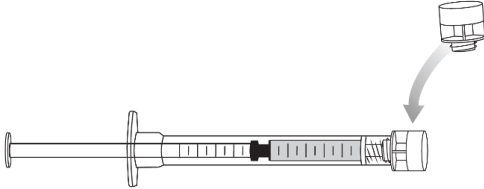
Цветът на смесения продукт, както и суспензията, може да варира от опалесциращ жълт до безцветен. Не използвайте това лекарство, ако забележите каквато и да е промяна на цвета.



Флакон Vyjuvek

	Стъпка 1	Стъпка 2
Поставете нова игла (напр. 16G или 18G) на спринцовка с обем 1 ml и бавно изтеглете 0,5 ml Vyjuvek. (Стъпка 1) Не обръщайте флакона, за да изтеглите спринцовката Vyjuvek. Без да сваляте иглата от флакона, повдигнете върха на иглата над Vyjuvek и отделете спринцовката, като оставите иглата в запушалката на флакона (Стъпка 2). Може да се образува въздушен джоб, това е нормално.	 Флакон Vyjuvek	

Внимателно придвижете буталото нагоре и надолу, за да отстраните въздушния джоб. НЕ потупвайте спринцовката, за да извадите въздушния джоб. Възможно е да останат малки мехурчета, това е нормално.	
---	---

Сложете капачката върху спринцовката и я оставете настрана.	
--	--

Вземете следващата спринцовка с обем 1 ml и я свържете с иглата в запушалката на флакона с гел и изтеглете 0,5 ml Vyjuvek, отстранете въздушния джоб и сложете капачката на спринцовката.

Обемът, който може да бъде използван, е 2,0 ml (4×10^9 PFU).

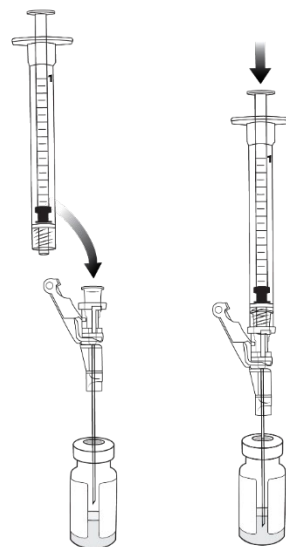
Повторете според приложимото въз основа на препоръчаната дозировка.

Маркирайте спринцовката с идентификационния номер на пациента, името на продукта, номера на партидата, срока на годност и условията на съхранение. Избягвайте да покривате маркировките на спринцовката, необходими за приложението.

Поставете спринцовките Vyjuvek с капачка в пластмасова торбичка, която може да се запечатва.

Маркирайте пластмасовата торбичка с идентификационния номер на пациента, името на продукта, номера на партидата, срока на годност и условията на съхранение.

В рамките на една седмица може да се използват не повече от 2 ml (четири спринцовки с обем 0,5 ml), тъй като това е максималната седмична доза.



Поставете запечатваща се пластмасова торбичка със спринцовки на Vyjuvek в подходяща изолирана третична опаковка („външна опаковка“) с цел поддържане на температура при транспортиране от 2 °C до 8 °C, подходяща за транспортиране, и за да се предпази от светлина.

Външната опаковка трябва да бъде напълно затворена за транспортиране.

Отваряйте външната опаковка, предназначена за транспортиране на подготвените спринцовки Vyjuvek, само на мястото, където лекарството ще се прилага).

Приемане и съхранение на мястото, където лекарството ще се прилага

След получаване на външната опаковка съхранявайте външната опаковка на сигурно, чисто, недостъпно за деца и без потенциално замърсяване място, на стайна температура.

Само лицето, отговарящо за приложението, трябва да отваря външната опаковка.

Лицето, отговарящо за приложението, трябва да провери дали външната опаковка е непокътната и няма признаци на изтичане преди употреба (вж. точка 4.2).

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

В случай на случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за фармацевтичните отпадъци.

Всички повърхности, които може да са били в контакт с беремаген геперпавек, трябва да бъдат почистени, а всички разливи — да бъдат дезинфекцирани с вируцидно средство, например 70 % изопропилов алкохол, 6 % водороден пероксид или < 0,4 % амониев хлорид.

В случай на случайно излагане на лекарството чрез пръсване в очите или върху лигавиците, промийте с чиста вода в продължение на най-малко 5 минути.

В случай на излагане на незасегната кожа или нараняване с игла, почистете внимателно засегнатата област със сапун и вода и/или дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал (напр. флакон, спринцовка, игла, почистващи материали), който може да е бил в контакт с Vyjuvek, трябва да се изхвърля в съответствие с местните указания за фармацевтичните отпадъци.

Дезинфекцирайте превръзките с вируцидно средство, например 70 % изопропилов алкохол, 6 % водороден пероксид или < 0,4 % амониев хлорид, и изхвърляйте дезинфекцираните превръзки в отделна запечатана пластмасова торбичка в битовите отпадъци или в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1918/001

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 23 април 2025 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Krystal Biotech Switzerland GmbH
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Vyjuvek във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Vyjuvek се предлага на пазара, всички медицински специалисти (фармацевти, предписващи лекари и/или медицински сестри) и пациенти/полагащи грижи лица, от които се очаква да предписват, използват или наблюдават приложението на Vyjuvek, имат достъп до/са снабдени със следните обучителни пакети, предназначени да подчертаят важните потенциални рискове на Vyjuvek. Тези пакети ще бъдат преведени на местния език, за да се гарантира, че всички ползватели разбират предложените мерки за смекчаване на последствията.

Обучителните материали за медицински специалисти включват:

- Ръководство за медицински специалисти
- Видеоmaterиал за приготвянето на доза Vyjuvek
- Видеоmaterиал за приложението на Vyjuvek

Обучителните материали за пациента/полагащото грижи лице се състоят от

- Ръководство за пациенти и полагащи грижи лица
- Видеоmaterиал за приложението на Vyjuvek

Ръководство за медицински специалисти

В ръководството ще бъде обяснено следното:

Подготовка и приложение

- Обучение за подготовка и приложение на Vyjuvek, включително QR код с достъп до видеоклип за подготовката и приложението.
- Възможност медицинският специалист да поръча демонстрационен комплект, за да се улесни обучението на медицинския специалист, пациента или полагащото грижи лице.

Съхранение и транспортиране

- Подходящи условия на съхранение преди и след смесване на Vyjuvek и работа с лекарството
- Изисквания за транспортиране на подготвените спринцовки до мястото, където лекарството ще се прилага (включително наблюдение на температурата и времето)

Цели на приложението и консултиране на пациенти/полагащи грижи лица

- Подходящ план за дозиране и лечение
- Подробна информация относно превръзката на третираната рана
- Стъпки, които трябва да се вземат предвид, за да се предотврати по-нататъшна случайна експозиция
- Действия, които трябва да се предприемат, в случай на случайна експозиция и в случай на извънредна ситуация
- Подходящо управление на биологичните отпадъци
- Медицинските специалисти трябва да предоставят и обсъдят ръководството за пациента и полагащото грижи лице с пациента/полагащото грижи лице
- Медицинските специалисти трябва да насърчават пациентите да участват в дългосрочното проучване PASS-01.

Домашна обстановка

- Изисквания за приложение в домашни условия, включително наличност и своевременно приложение
- В случай на приложение в домашни условия лекарят, предписващ лечението, трябва да изготви план за лечение, в който се посочва подходящата доза и се определят кои рани да се третират приоритетно и кои — впоследствие.
- Пригодност на пациента за приложение в домашни условия от медицински специалист:
 - Обучение на медицинския специалист, който ще прилага продукта в домашни условия
 - Обучение/консултиране на пациента и полагащото грижи лице относно домашното приложение и обсъждане и предоставяне на ръководство за пациента и полагащото грижи лице
- Пригодност на пациента за приложение в домашни условия от полагащо грижи лице или пациент:
 - Изискване поне едно приложение на Vyjuvek да бъде направено от пациент/полагащо грижи лице под наблюдението на медицински специалист в лечебно заведение (или толкова пъти, колкото е необходимо, за да се спазят всички стъпки)

Ръководство за пациенти и полагащи грижи лица

В ръководството ще бъде обяснено следното:

- Обучителен видеоматериал за приложението (QR код с достъп до видеоклип за приложението)
- Как се извършва приложението на Vyjuvek
- Стъпки, които трябва да се вземат предвид, за да се предотврати случайна експозиция
- Действия, които трябва да се предприемат, в случай на случайна експозиция и в случай на извънредна ситуация
- Подробна информация относно превръзката на третираната рана, включително смяна и изхвърляне на превръзки
- Подходящо управление на биологичните отпадъци
- Насърчете пациента да участва в дългосрочното проучване PASS-01

Домашна обстановка

- Изисквания за приложение в домашни условия, включително наличност и своевременно приложение
- Изисквания за транспортиране на подготвените спринцовки до мястото, където лекарството ще се прилага (включително условия на съхранение и график)
- Подходящи условия на съхранение на Vyjuvek и работа с лекарството
- В случай на приложение в домашни условия от полагащо грижи лице или пациент, ще има изискване поне едно приложение на Vyjuvek да се бъде направено от пациент/полагащо грижи лице под надзора на медицински специалист в лечебно заведение (или толкова пъти, колкото е необходимо, за да се спазят всички стъпки)
- Лекарят, предписващ лечението, е изготвил план за лечение, в който се посочва подходящата доза и се определят кои рани да се третират приоритетно и кои — впоследствие.

Видеоматериал за приготвянето на доза Vyjuvek

Във видеоклипа ще бъдат обяснени: всички стъпки, необходими за смесване и подготвяне на спринцовките с Vyjuvek за приложение, включително условията за транспортиране на

приготвените спринцовки до мястото, където лекарството ще се прилага в съответствие с КХП на ЕС и листовката на лекарствения продукт.

Видео за приложението на Vyjuvek

Във видеото ще бъдат обяснени: всички стъпки на приложение, включително превързване на раната и изхвърляне на отпадъци съгласно КХП на ЕС и листовката на лекарствения продукт, както и националните насоки относно генетично модифициран и биологичен материал.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): С цел допълнително характеризиране на дългосрочната безопасност на Vyjuvek при пациенти с дистрофична булозна епидермолиза (dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) с мутация(и) в гена за алфа 1 веригата на колаген тип VII (COL7A1), включително пациенти на възраст под 6 месеца, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проспективно неинтервенционно многонационално проучване при пациенти, лекувани с Vyjuvek в реални клинични условия.	Окончателен доклад: 31 декември 2034 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyjuvek 5×10^9 плакообразуващи единици/ml суспензия и гел за гел
беремаген геперпавек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 ml използваем обем суспензия, съдържаща 5×10^9 плакообразуващи единици (PFU) беремаген геперпавек.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества в суспензия: E422, натриев хлорид, E339, E508, E340.

Помощни вещества в гел: E464, трометамол, натриев хлорид, E339 и E340.

За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Суспензия и гел за гел

1 флакон със суспензия, 1 ml

1 флакон с 1,5 ml гел с помощно вещество

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Прилагане върху кожата.

Преди употреба да се размрази. Преди употреба суспензията трябва да се смеси с гел.

QR код предстои да бъде добавен

За повече информация, сканирайте QR кода или посетете: <http://ema.krystallabel.com/>

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява замразен при температура от -15 °C до -25 °C.

Съхранявайте флаконите във външната картонена опаковка преди смесване, за да се предпазят от светлина.

Срок на годност след размразяване: 3 месеца в хладилник (2 °C до 8 °C). Дата на размразяване / / .

След размразяване да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.

Да се изхвърля в съответствие с местните указания за фармацевтични отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

C

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskylaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1918/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ
ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (СУСПЕНЗИЯ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Vyjuvek 5×10^9 PFU/ml суспензия за гел
беремаген геперпавек
Прилагане върху кожата

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се смеси с гел преди употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ
ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (ГЕЛ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гел за Vyjuvek
Прилагане върху кожата

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се смеси със суспензията.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента или полагащото грижи лице

Vyjuvek 5×10⁹ плакообразуващи единици/ml суспензия и гел за гел беремаген геперпавек (beremagene herpervect)

- ▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Ако сте лице, полагащо грижи за пациент, на който ще бъде прилаган Vyjuvek, когато в настоящата листовка е посочено „вие“, това се отнася до Вас, освен ако не е посочено друго.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vyjuvek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vyjuvek
3. Как се прилага Vyjuvek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vyjuvek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1 КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VYJUVEK И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Vyjuvek е терапия с генетично модифициран вирус. Съдържа активното вещество беремаген геперпавек, генетично модифициран вирус, кодиращ човешкия протеин COL7.

Vyjuvek се използва за лечение на рани при пациенти с рядко генетично заболяване, наречено дистрофична булозна епидермолиза (ДБЕ), с мутация(и) в гена за алфа 1 веригата на колаген тип VII (COL7A1), която засяга основно кожата. Може да се използва още от раждането. ДБЕ се причинява от дефектен ген, влияещ върху образуването на протеина COL7, който съединява кожните слоеве. Ако този протеин липсва или не функционира правилно, слоевете на кожата не се съединяват правилно. Това прави кожата много крехка и податлива на образуване на мехури.

Vyjuvek е модифициран така, че вирусът да съдържа работещи копия на дефектния ген при пациенти с ДБЕ. Лекарството подава тези работни копия на гена в клетките на раната, за да подпомогне заздравяването на кожата. Модифицираният вирус и генетичният материал в това лекарство не променят собствената Ви ДНК.

2 КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ, ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ VYJUVEK

Не трябва да приемате Vyjuvek:

- ако сте алергични към беремаген геперпавек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приложите или да ви бъде приложен Vyjuvek, ако имате вид рак на кожата, наречен сквамозноклетъчен карцином. Vyjuvek не трябва да се прилага върху рани с потвърдена или предполагаема диагноза сквамозноклетъчен карцином. При хора, които развиват плоскоклетъчен карцином, Vyjuvek все пак може да се прилага върху рани на кожата, при които няма потвърден или предполагаем сквамозноклетъчен карцином.

Случаен контакт с Vyjuvek

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми. Въпреки че няма да се интегрира със собствената Ви ДНК, трябва да се избягва случайна експозиция на кожата, различна от раната.

Вие и/или Вашият лекар или медицинска сестра трябва:

- да избягвате пряк контакт с обработваните рани (напр. докосване или одраскване) и превръзките на обработваните рани в продължение на приблизително 24 часа след лечението.
- Вашият лекар, медицинска сестра и полагащо грижи лице трябва да носят лични предпазни средства (напр. ръкавици, маска, предпазни средства за очите), когато прилагат Vyjuvek, помагат при смяната на превръзките на раната и ги изхвърлят (напр. ръкавици), вижте точка 3 „Как се прилага Vyjuvek“.

Дългосрочно проследяване

Пациентите, които приемат това лекарство, могат да участват в проучване, в което се разглежда дългосрочната безопасност на това лекарство. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра за това проучване и как можете да участвате.

Други лекарства и Vyjuvek

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Няма информация как Vyjuvek може да реагира с други лекарства, прилагани върху Вашите рани. Не прилагайте други лекарства върху раните заедно с Vyjuvek. След като Vyjuvek бъде почистен от раните, рутинните грижи може да се възобновят.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство с други лекарства, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да бъдете лекувани с Vyjuvek или да боравите с Vyjuvek.

Ефектите на това лекарство върху бременността и нероденото дете не са известни. Не се препоръчва употребата на Vyjuvek по време на бременност.

Vyjuvek не е проучван при кърмещи жени. Не е известно дали преминава в кърмата. Важно е да уведомите Вашия лекар или медицинска сестра, ако кърмите или планирате да кърмите. Така те ще ви помогнат да решите дали да спрете кърменето или да спрете прилагането на Vyjuvek, като се вземат предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Vyjuvek за Вас.

Шофиране и работа с машини

Очаква се Vyjuvek да няма или да има малък ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

3 Как се прилага Vyjuvek

Vyjuvek е предназначен за приложение само върху рани на кожата. Vyjuvek се прилага веднъж седмично от лекар или медицинска сестра в клиника или у дома. Ако Вашият лекар или медицинска сестра сметне за целесъобразно, Вие или полагащото грижи лице също можете да приложите лекарството, след като сте получили подходящо обучение.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Максималната препоръчителна седмична доза Vyjuvek за прилагане на деца на възраст под 3 години е до 1 ml (2×10^9 PFU).

Максималната препоръчителна седмична доза Vyjuvek за възрастни и деца на възраст 3 години и повече е до 2 ml (4×10^9 PFU).

Площ на раната (cm²)*	Обем (ml)
< 20	< 0,2
от 20 до < 40	от 0,2 до < 0,4
от 40 до 60	от 0,4 до < 0,6
от 60 до < 200	от 0,6 до < 2

PFU = плакообразуващи единици

*Vyjuvek трябва да се нанася върху избраната рана на малки капчици на разстояние приблизително 1 cm една от друга (широчина на върха на пръста).

Би могло при всяко посещение за лечение да не е възможно да бъдат лекувани всички рани. Vyjuvek трябва да се прилага върху раните до затварянето им и едва след това да се избере(ат) нова(и) рана(и) за лечение. Седмичното лечение на вече третирани рани трябва да бъде приоритетно, ако те се отворят отново. Ако няма рани, не трябва да се прилага Vyjuvek.

Как да прилагате Vyjuvek

Вашият фармацевт ще приготви Vyjuvek за Вас. Vyjuvek ще Ви бъде доставен в спринцовки с капачки. Уверете се, че разполагате с правилния брой спринцовки в съответствие с препоръчителната за Вас дозировка.

Подготовка на раната

Раните трябва внимателно да се почистват, преди да се приложи Vyjuvek.

- Внимателно отстранете всички лекарства и мехлеми от зоната на раната.
- Не използвайте продукти, които може да съдържат антивирусни агенти. Ако не сте сигурни дали нещо, което използвате, съдържа тези агенти, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Приготвяне на спринцовката

Спринцовките Vyjuvek се отпускат от аптеката в пластмасова торбичка в подходяща изолирана опаковка за транспортиране до мястото, където лекарството ще се прилага (напр. до клиничната или домашната среда) (вж. точка 5 Как се съхранява Vyjuvek).

След като получите изолираната опаковка, трябва да я съхранявате на сигурно място, което е чисто и без потенциално замърсяване, на стайна температура.

- Само лицето, отговарящо за приложението, трябва да отваря опаковката.
- Лицето, отговарящо за приложението, трябва да провери дали опаковката е непокътната и няма признаци на изтичане преди употреба.

Бременните жени не трябва да приготвят или прилагат Vujuvek и трябва да избягват директен контакт с кожата, върху която се прилага лекарството, или с превръзки, които са били в контакт с лекарството.

При работа с Vujuvek трябва да се носят лични предпазни средства (напр. ръкавици, маска и предпазни средства за очите).

Пригответе спринцовката.

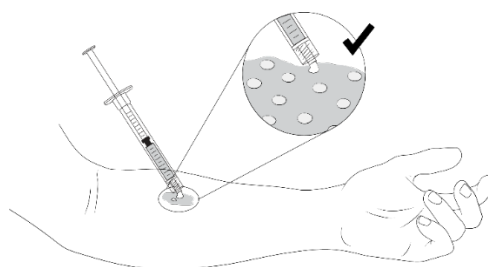
- При всяка нова спринцовка, преди първоначалната употреба, започнете с леко издърпване на буталото на спринцовката, след което леко натиснете буталото нагоре към върха на спринцовката.
- На върха на спринцовката трябва да се образува малка капчица Vujuvek.

Нанесете Vujuvek върху избраната рана на малки капчици на разстояние приблизително 1 cm една от друга (широчина на върха на пръста), като само капката Vujuvek докосва раната.

Върхът на спринцовката не трябва да докосва кожата, за да се предотврати замърсяване на гела в спринцовката.

Получената форма на капчиците трябва приблизително да наподобява на решетка.

Приложеното количество Vujuvek може да варира с намаляването или увеличаването на размера на раната.



След като Vujuvek бъде приложен на раната, покрийте раната с неабсорбираща водонепроницаема превръзка (превръзка, която няма да абсорбира Vujuvek). Превръзката трябва да бъде изрязана до размер, малко по-голям от този на раната, но може да варира в зависимост от предпочитанията Ви.

След като капчиците Vujuvek бъдат покрити с водонепроницаема превръзка, в раната ще се образува тънък равномерен слой от Vujuvek.



Стандартната превръзка за рани трябва да бъде изрязана в размер, по-голям от неабсорбиращата водонепроницаема

превръзка. Покрийте неабсорбиращата превръзка със стандартната превръзка.	
---	---

Оставете превръзката за около 24 часа след третирането.

Избягвайте докосване или чесане на третирани зони на раната или превръзки.

След смяна на превръзката с Vujuvek рутинните грижи може да се възобновят.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

В случай на случайно излагане на лекарството (напр. чрез пръсване в очите или върху лигавиците), промийте с чиста вода в продължение на най-малко 5 минути.

В случай на излагане на незасегната кожа, почистете внимателно засегнатата област със сапун и вода и/или дезинфектант.

Всички работни повърхности, които може да са били в контакт с беремаген гиперпавек, трябва да бъдат почистени, а всички разливи да бъдат дезинфекцирани с вируцидно средство, например белина.

Изхвърляне на спринцовки

Всяка използвана или неизползвана спринцовка от Vujuvek или материал, който може да е влязъл в контакт с Vujuvek (напр. ръкавици), трябва да се обезврежда в съответствие с местните указания за фармацевтичните отпадъци.

Смяна и изхвърляне на превръзки за рани

Лицата, които сменят (или помагат при смяната) превръзки за рани с Vujuvek и ги изхвърлят, трябва да носят защитни ръкавици.

Всички превръзки, които може да са били в контакт с Vujuvek, трябва да бъдат дезинфекцирани с антивирусно средство, например белина. Дезинфекцираните превръзки могат да се изхвърлят в отделен запечатан пластмасова торбичка в битовите отпадъци или в съответствие с местните изисквания.

Попитайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате въпроси, след като прочетете тази листовка.

Колко време трябва да приемате Vujuvek

Трябва да продължите да използвате лекарството ежеседмично до затваряне на раните. Ако вече третирани рани се отворят отново, лекарството се прилага отново. Би могло да не е възможно Vujuvek да се прилага на всички рани при всяко лечение. Ако нямате рани, не трябва да получавате лечение с Vujuvek.

Ако Ви е поставена повече от необходимата доза Vujuvek

Клиничният опит с предозиране на Vujuvek е ограничен. В случай на предозиране Вашият лекар или медицинска сестра ще лекуват симптомите, ако е необходимо.

Ако сте пропуснали прилагане на Vujuvek

Ако се пропусне доза, Vujuvek трябва да се приложи възможно най-скоро и лечението да продължи ежеседмично. Не се препоръчва да спирате лечението си, без първо да се консултирате с Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4 Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-често срещаните нежелани реакции, съобщавани в клиничното проучване, са:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Сърбеж по кожата
- Втрисане
- Зачервяване на кожата
- Обрив по кожата
- Кашлица
- Хрема

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5 КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VYJUVEK

Ще получите лекарството в спринцовки с капачки в пластмасова торбичка, която може да се запечатва и поставени в подходяща изолирана опаковка („външна опаковка“) за транспортиране. Съхранявайте това лекарство, както е препоръчал Вашият фармацевт.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Вашият фармацевт е отговорен за правилното съхранение на лекарството. На Вашия фармацевт се предоставя следната информация.

Да се съхранява замразено при температура от -15 °C до -25 °C.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка преди размразяване, за да се предпазят от светлина.

След размразяване кутията(ите) може да се съхранява(т) в хладилник (2 °C до 8 °C) до 3 месеца.

След смесване е доказана химична и физична стабилност при употреба в продължение на 168 часа (7 дни) при 2—8 °C или до 42 дни при -15 °C до -25 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъдат повече от 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако смесването не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Спринцовките може да се оставят на стайна температура до 8 часа.

Не използвайте това лекарство след срока на годност. Цветът на спринцовките може да варира от опалесциращ жълт до безцветен. Не използвайте това лекарство, ако забележите каквато и да е промяна на цвета.

Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

6 Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vyjuvek

- Активното вещество е беремаген геперпавек. Един флакон съдържа 5×10^9 PFU суспензия беремаген геперпавек в 1 ml.
- Другите съставки са:
 - Суспензия: глицерол (E422), натриев хлорид, динатриев фосфат (E339), калиев хлорид (E508), дикалиев фосфат (E340).
 - Гел: хипромелоза (E464), трометамол, натриев хлорид, динатриев фосфат (E339), дикалиев фосфат (E340).

Как изглежда Vyjuvek и какво съдържа опаковката

Vyjuvek 5×10^9 PFU/ml е суспензия и гел за гел.

Суспензия

След размразяване от замразено състояние суспензията е опалесциращо жълта до безцветна. Доставя се във флакон от циклоолефинов съполимер със запушалка от термопластичен еластомер и зелена капачка, съдържащ 1 ml суспензия.

Гел

Бистър вискозен гел след размразяване от замразено състояние. Доставя се във флакон от стъкло тип -1, със запушалка от бромобутилов еластомер и синя капачка, съдържащ 1,5 ml гел.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон със суспензия и един флакон с гел.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Krystal Biotech Switzerland GmbH
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Подробна информация за приложението на този продукт може да се намери и чрез сканиране на QR кода, включен по-долу, или върху външната картонена опаковка със

смартфон.

Същата информация е достъпна и на следния URL адрес: <http://ema.krystallabel.com/>
QR код предстои да бъде добавен

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Направете справка с кратката характеристика на продукта (КХП), преди да използвате.

Подготовка и приложение на Vyjuvek

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.

Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки по време на приготвянето, приложението и изхвърлянето. При работа с Vyjuvek трябва да се носят лични предпазни средства (напр. ръкавици, маска и предпазни средства за очите).

Медицинските специалисти или полагащите грижи лица, които са бременни, не трябва да прилагат Vyjuvek и не трябва да влизат в пряк контакт с третирани рани или с всякакви материали, които са били в контакт с третирани рани.

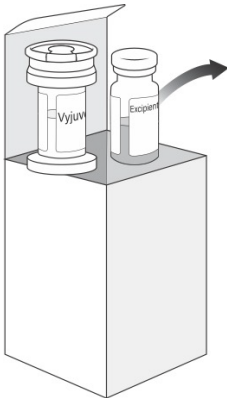
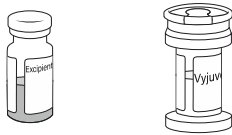
Приготвяне преди приложение

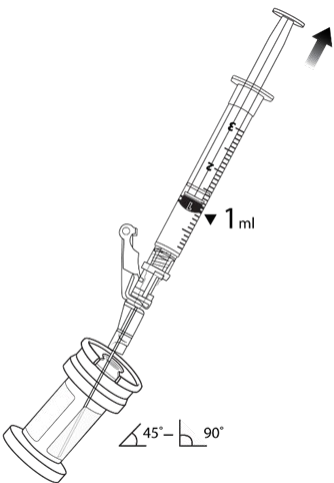
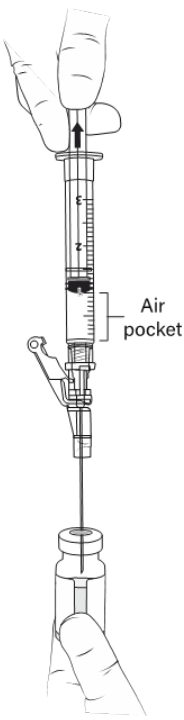
Следвайте стъпките по-долу за приготвяне на Vyjuvek.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон със суспензия (1 ml) и един флакон с гел (1,5 ml)

Концентрацията на лекарствения продукт е 2×10^9 PFU/ml след смесване.

Таблица 1. Приготвяне преди приложение

	Стъпка 1	Стъпка 2
Преди употреба флаконите трябва да бъдат извадени от картонената опаковка и да се оставят на стайна температура. (Стъпка 1) След като флаконите бъдат размразени (за около 30 минути), те не могат да бъдат повторно замразени. (Стъпка 2) Проверете визуално флакона със суспензия. Суспензията може да съдържа бели до белезникави частици, които са присъщи на продукта. Цветът на суспензията може да варира от опалесциращ жълт до безцветен. Не използвайте това лекарство, ако забележите каквито и да е частици или промяна на цвета. Проверете визуално флакона с гел. Гелът е бистър, безцветен, вискозен гел. Не използвайте гела, ако забележите каквито и да е частици или промяна на цвета. Внимателно обърнете флакона със суспензията 4—5 пъти, за да смесите съдържанието. Свалете капачките от флаконите и почистете всяка запушалка на флакона с тампон, напоен със спирт. Оставете ги да изсъхнат.		 Флакон със суспензия Vyjuvek (вдясно) Флакон с гел (вляво)

С помощта на асептична техника изтеглете 1 ml размразена суспензия (Стъпка 1) с помощта на спринцовка и игла с обем 3 ml (напр. 16G или 18G). Прехвърлете 1 ml размразена суспензия във флакона с размразен гел (Стъпка 2).	Стъпка 1  Флакон със суспензия Vyjuvek	Стъпка 2  Флакон с гел
Без да вадите иглата от флакона с гел, издърпайте иглата, така че да е над течността, извадете 1 ml въздух (въздушен джоб), за да освободите от въздух флакона с гел след добавянето на 1 ml суспензия Vyjuvek, и едва след това махнете спринцовката и иглата и ги изхвърлете. Флаконът със смесената суспензия и гел ще се нарича флакон Vyjuvek в останалата част от настоящите указания.	 Флакон Vyjuvek	

Поставете тампон, напоен със спирт, върху запушалката на флакона с гел и разклатете флакона енергично с ръка за поне 10 секунди. Гелът с помощно вещество трябва да се смеси със суспензията, за да се образува хомогенен гел.

Прегледайте визуално флакона Vyjuvek. Гелът, съдържащ активното вещество, може да съдържа бели до белезникави частици, които са присъщи на продукта. Цветът на смесения продукт, както и суспензията, може да варира от опалесциращ жълт до безцветен. Не използвайте това лекарство, ако забележите каквито и да е частици или промяна на цвета.



Флакон Vyjuvek

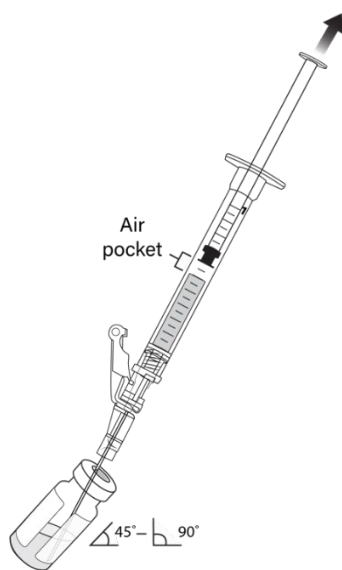
Поставете нова игла (напр. 16G или 18G) на спринцовка с обем 1 ml и бавно изтеглете 0,5 ml Vyjuvek.

(Стъпка 1) Не обръщайте флакона, за да изтеглите спринцовката Vyjuvek.

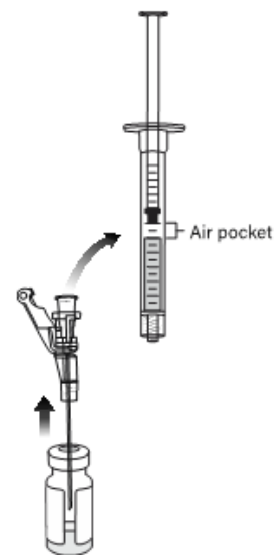
Без да сваляте иглата от флакона, повдигнете върха на иглата над Vyjuvek и отделете спринцовката, като оставите иглата в запушалката на флакона (**Стъпка 2**).

Може да се образува **въздушен джоб**, това е нормално.

Стъпка 1



Стъпка 2

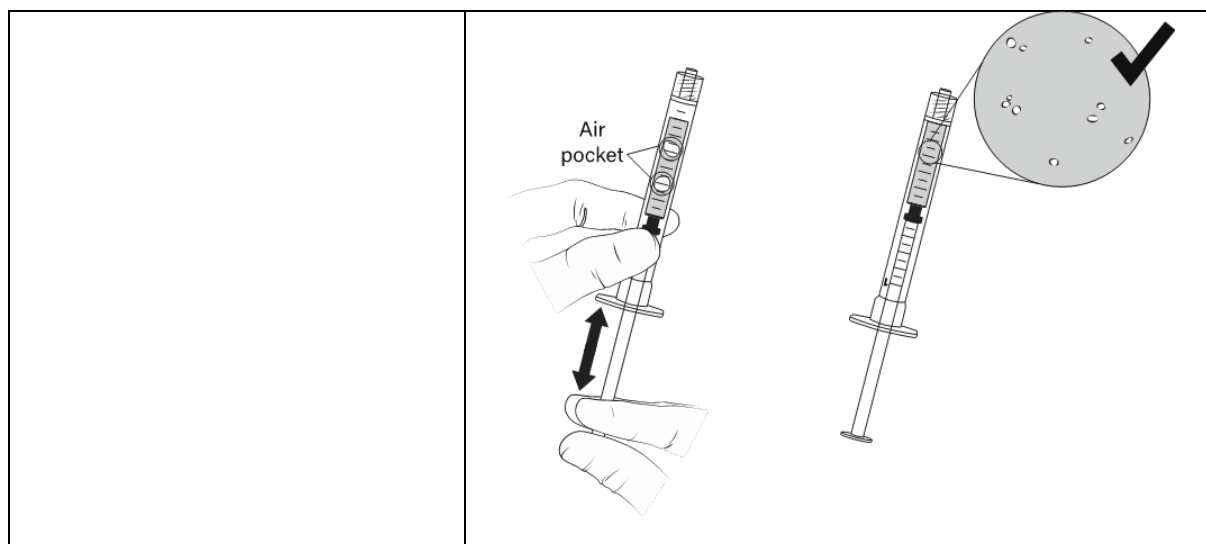


Флакон Vyjuvek

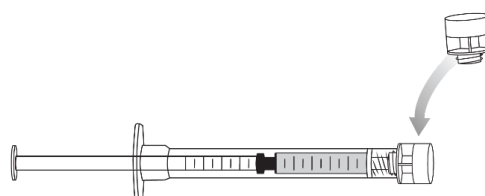
Внимателно придвижете буталото нагоре и надолу, за да отстраните въздушния джоб.

НЕ потупвайте спринцовката, за да извадите въздушния джоб.

Възможно е да останат малки мехурчета, това е нормално.



Сложете капачката върху спринцовката и я оставете настрана.



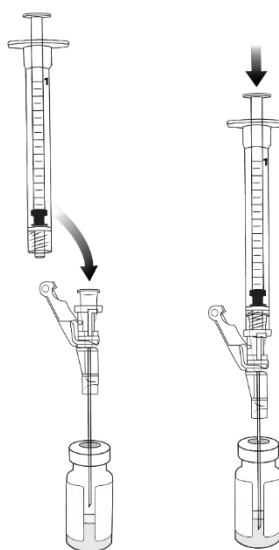
Вземете следващата спринцовка с обем 1 ml и я свържете с иглата в запушалката на флакона с гел и изтеглете 0,5 ml Vyjuvek, отстранете въздушния джоб и сложете капачката на спринцовката.

Обемът, който може да бъде използван, е 2,0 ml (4×10^9 PFU).

Повторете според приложимото въз основа на препоръчаната дозировка.

Маркирайте спринцовката с идентификационния номер на пациента, името на продукта, номера на партидата, срока на годност и условията на съхранение. Избягвайте да покривате маркировките на спринцовката, необходими за приложението.

Поставете спринцовките Vyjuvek със запушалка в пластмасова торбичка, която може да се запечатва.



Маркирайте пластмасовата торбичка с идентификационния номер на пациента, името на продукта, номера на партидата, срока на годност и условията на съхранение. В рамките на една седмица може да се използват не повече от 2 ml (четири спринцовки с обем 0,5 ml), тъй като това е максималната седмична доза.	
--	--

Поставете запечатваща се пластмасова торбичка със спринцовки на Vujuvek в подходяща изолирана третична опаковка („външна опаковка“) с цел поддържане на температура при транспортиране от 2 °C до 8 °C, подходяща за транспортиране, и за да се предпази от светлина.

Външната опаковка трябва да бъде напълно затворена за транспортиране.

Отваряйте външната опаковка, предназначена за транспортиране на подготвените спринцовки Vujuvek, само на мястото, където лекарството ще се прилага.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

Всички повърхности, които може да са били в контакт с беремаген геперпавек, трябва да бъдат почистени, а всички разливи — да бъдат дезинфекцирани с вируцидно средство, например 70 % изопропилов алкохол, 6 % водороден пероксид или < 0,4 % амониев хлорид.

В случай на случайно излагане на лекарството (напр. чрез пръсване в очите или върху лигавиците), промийте с чиста вода в продължение на най-малко 5 минути.

В случай на излагане на незасегнатата кожа или нараняване с игла, почистете внимателно засегнатата област със сапун и вода и/или дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Дезинфекцирайте бинтовете от първата смяна на превръзката с вируцидно средство, например 70 % изопропилов алкохол, 6 % водороден пероксид или < 0,4 % амониев хлорид, и изхвърляйте дезинфекцираните бинтове в отделна запечатана пластмасова торбичка в битовите отпадъци или в съответствие с местните изисквания.

Всички използвани или неизползвани спринцовки от Vujuvek или материал, който може да е влязъл в контакт с Vujuvek (напр. игли, спринцовки, ръкавици и др.), трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за фармацевтичните отпадъци.