

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyjuvek 5×10^9 lüüsilaiku moodustavat ühikut 1 ml kohta geeli suspensioon ja geel

2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Beremageengeperpavek on replikatsioonivõimetu 1. tüüpi *Herpes Simplex* viiruse (HSV-1) põhine geeniteraapiavektor, mida on geneetiliselt muundatud, et ekspresseerida inimese tsütomegaloviiruse (hCMV) promootori kontrolli all inimese VII tüüpi kollageeni (COL7) valku.

Beremageengeperpavekki toodetakse Vero rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks viaal sisaldab 1 ml ekstraheeritavat suspensiooni, mis sisaldab 5×10^9 lüüsilaiku moodustavat ühikut (*plaque forming unit*, PFU) beremageengeperpavekki.

Pärast 1 ml suspensiooni segamist geeliga sisaldab Vyjuvek 5×10^9 PFU-d 2,5 ml-s lahuses. Ekstraheeritav kogus on 2,0 ml (4×10^9 PFU-d).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3 RAVIMVORM

Geeli suspensioon ja geel.

Suspensioon on pärldendav kollane kuni värvitu pärast selle sulatamist jäätunud olekust.

Geel on läbipaistev viskoosne geel pärast selle sulatamist jäätunud olekust.

4 KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vyjuvek on näidustatud haavade raviks düstroofilise bulloosse epidermolüüsiga patsientidel, kellel on VII tüüpi kollageeni alfa-1 ahela (COL7A1) geeni mutatsioon(id) alates sünnist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vyjuvekiga peab alustama düstroofilise bulloosse epidermolüüsiga patsientide ravimisel kogenud arst.

Annustamine

Vyjuvekit kantakse üks kord nädalas väikeste tilkadena haava(de)le võrgutaolise mustriga, ligikaudu 1 cm vahedega. Kõiki haavasid ei pruugi olla võimalik ravida igal ravivisiidil.

Soovitav maksimaalne iganädalane koguannus lastele alates sünnist kuni 3-aastaseni on 1 ml (2×10^9 PFU-d). Soovitav maksimaalne iganädalane koguannus üle 3-aastastele lastele, noorukitele ja täiskasvanutele on 2 ml (4×10^9 PFU-d).

Vyjuvekit tuleb kanda haavadele kuni nende sulgumiseni enne uue(te) ravitava(te) haava(de) ravimist. Kui haavad taasavanevad, tuleb varem ravitud haavade iganädalast ravi prioriseerida. Kui haavad puuduvad, ei tohi Vyjuvekit kasutada.

Allolevas tabelis on esitatud referentsannused lastel, noorukitel ja täiskasvanutel vastavalt haava ligikaudsele suurusele.

Tabel 1. Annus haava pindala kohta

Haavapiirkond (cm ²)*	Annus (PFU) ^a	Kogus (ml)
< 20	$< 4 \times 10^8$	< 0,2
20 kuni < 40	4×10^8 kuni $< 8 \times 10^8$	0,2 kuni < 0,4
40 kuni 60	8×10^8 kuni $< 1,2 \times 10^9$	0,4 kuni < 0,6
60 kuni < 200	$1,2 \times 10^9$ kuni $< 4 \times 10^9$	0,6 kuni < 2

PFU = lüüsilauku moodustavad ühikud.

a: Maksimaalne annus alla 3-aastastele lastele on 1 ml (2×10^9 PFU-d).

Kui annus jääb vahele, tuleb Vyjuveki manustada niipea kui võimalik ja seejärel tuleb iganädalast annustamist jätkata.

Erirühmad

Eakad

≥ 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (vt lõik 4.4). Ettevalmistamise, manustamise ja hävitamise ajal tuleb järgida asjakohaseid ettevaatusabinõusid. Vyjuveki käsitlemisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid (nt kindad, mask ja kaitseprillid).

Rasedad ei tohi Vyjuvekit ette valmistada ega manustada ning peavad vältima otsest kokkupuudet ravitavate haavade või ravitavate haavade sidemetega (vt lõik 6.6).

Manustamine

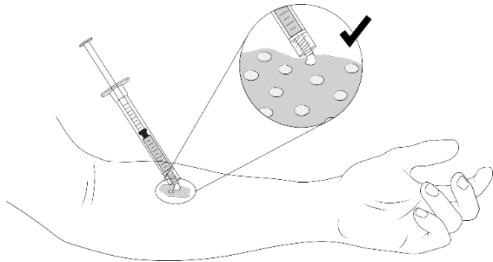
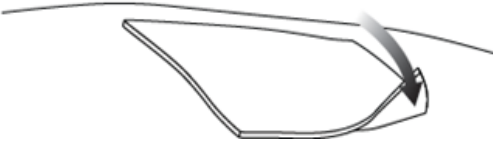
Ainult kutaaneks kasutamiseks haavadel.

Enne nahal kasutamist tuleb suspensioon ja geel üles sulatada ning suspensioon tuleb apteegis geeli sisse segada. Vyjuveki ettevalmistamise, segamisjärgse kõlblikkusaja, manustamise, juhusliku kokkupuute korral võetavate meetmete, logistika ja hävitamise üksikasjalikud juhised on lõikudes 6.3 ja 6.6.

Tervishoiutöötaja peab kasutama Vyjuvekit kas tervishoiutöötaja töökohas (nt kliinikus) või kodus. Kui tervishoiutöötaja peab seda asjakohaseks, võivad Vyjuvekit kasutada ka koolitatud patsiendid või hooldajad.

Haavad tuleb enne ravimi nahale kandmist õrnalt puhastada, kasutades toodet, mis ei sisalda viirusiisidset ainet. Haavapiirkonda kantud ravimid ja salvid tuleb eemaldada ja haav tuleb enne Vyjuveki kasutamist puhastada, et selle toime ei väheneks (vt lõik 4.5).

Tabel 2. Manustamise etapid

1. etapp Enne esmast manustamist tuleb Vyjuveki süstal ette valmistada, tõmmates kolbi üles ja lükates seda allapoole, nii et süstla otsa tekib väike Vyjuveki tilk.	
2. etapp Vyjuvekit tuleb kanda valitud haavale väikeste tilkadena ligikaudu 1 cm vahedega (sõrmeotste laius), nii et ainult Vyjuveki tilk puudutab haava. Ainult geel tohib nahaga kokku puutuda. Süstla ots ei tohi nahka puudutada, et vältida süstlas oleva geeli saastumist.	
3. etapp Kui Vyjuvek on haavale kantud, tuleb haavale asetada hüdrofoobne side. Side tuleb lõigata veidi suurem kui haav, kuid see võib patsiendi eelistusel varieeruda. Kui Vyjuveki tilgad on hüdrofoobse sidemega kaetud, tekib haavale Vyjuveki õhuke ja ühtlane kiht.	
4. etapp Tavaline side tuleb lõigata suurem kui hüdrofoobne side. Tavaline side pannakse hüdrofoobse sideme peale, et vältida geeli levikut teistesse kehapiirkondadesse või lähikontakti.	

Side tuleb jätta paigale umbes 24 tunniks pärast Vyjuveki manustamist. Pärast Vyjuveki sidemete eemaldamist võib patsient jätkata oma tavapärase raviga.

Vyjuvekit tuleb manustada kord nädalas kuni haavade sulgumiseni. Kui varem ravitud haavad taasavanevad, tuleb Vyjuvekit uuesti manustada. Kui haavad puuduvad, ei tohi Vyjuvekit kasutada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogilise ravimipreparaadi jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Naha lamerakk-kartsinoom

Vyjuvekit ei tohi kasutada haavadel, millel on kinnitatud või kahtlustatav naha lamerakk-kartsinoomi (*squamous cell carcinoma*, SCC) diagnoos. Patsientidel, kellel tekib SCC võib Vyjuvekit siiski kanda teistele haavadele.

Nakkusetekitaja ülekandumine

Beremageengeperpavek ei paljune rakkudes ega integreeru patsiendi DNAsse ega mõjuta seda muul viisil.

Kuigi beremageengeperpaveki steriilsust testitakse, on olemas nakkusetekitajate ülekandumise risk. Seetõttu peavad Vyjuvekit manustavad tervishoiutöötajad jälgima patsiente pärast ravi infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajaduse korral asjakohaselt ravima.

Isikud, kes käsitsevad beremageengeperpavekki või aitavad sidemeid vahetada, peavad kandma isikukaitsevahendeid (vt lõik 6.6).

Rasedad ei tohi käsitleda kasutatud sidemeid. Geeli manustavad hooldajad või tervishoiutöötajad peavad täitma nõuet katta haavad sidemetega. Patsientidele tuleb soovitada hoiduda haavapiirkondade puudutamisest ja kratsimisest, et vältida teiste kehapiirkondade saastumist või lähikontakti.

Pikaajaline jälgimine

Patsiente oodatakse osalema mittesekkuvas mitut riiki hõlmavas uuringus, et hinnata beremageengeperpaveki pikaajalist ohutust tavapärastes oludes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid Vyjuvekiga ei ole uuritud. Koostoimeid paiksete ravimitega ei ole kliinilistes uuringutes uuritud. Teisi paikseid ravimeid ei tohi koos Vyjuvekiga manustada.

Viiruste elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust Vyjuvekiga tehtava ravi ajal või järel ei ole uuritud. Puuduvad andmed, mis viitaksid sellele, et Vyjuvek võib häirida organismi võimet reageerida asjakohaselt viiruste elusvaktsiinidele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed beremageengeperpaveki kasutamise kohta raseduse ajal. Loomuuringud on reproduktiivtoksilisuse hindamiseks ebapiisavad (vt lõik 5.3).

Raseduse ajal ei soovitata Vyjuvekit kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas beremageengeperpavek eritub inimese rinnapiima.

Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada / mitte alustada ravi Vyjuvekiga, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Ei ole tehtud mittekliinilisi ega kliinilisi uuringuid, et hinnata beremageengeperpaveki mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vyjuvek ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

18 kliinilises uuringus osalenud patsienti (58%) teatasid vähemalt ühest kõrvaltoimest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid külmavärinad (9,7%) ja sügelus (9,7%).

Ükski kõrvaltoime ei põhjustanud ravi lõpetamist.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kui ei ole märgitud teisiti, põhinevad kõrvaltoimete esinemissagedused kõigil põhjuslike kõrvaltoimete esinemissagedustel, mis tuvastati 31 patsiendil, kes said 3. faasi randomiseeritud subjektisisesel platseebokontrolliga uuringus keskmiselt 25 nädala jooksul beremageengeperpavekki. Teave kliinilistes uuringutes osalenud patsientide peamiste omaduste kohta on lõigus 5.1.

Järgmises tabelis on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organisüsteemi klassi (*system organ class*, SOC), eelistatud termini ja esinemissageduse järgi. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimed

Organisüsteemi klass Eelistatud termin	Kõik osalejad (N = 31)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Kõha	Sage
Rinorröa	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sügelus	Sage
Erüteem	Sage
Lööve	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Külmavärinad	Sage

Lapsed

3. faasi uuringu 31-st osalejast olid 19 (61%) lapsed (17-aastased või nooremad), sealhulgas 3 (9,7%) olid 3-aastased või nooremad. 19 lapsest olid 8 naissoost (42%).

Võttes arvesse ravimi omadusi, manustamisviisi ja lokaalsust, eeldatakse, et kõrvaltoimete esinemissagedus, liik ja raskusaste lastel on sama mis täiskasvanutel.

Immunogeensus

Pärast Vyjuveki nahale kandmist oli tõendeid viirusvektori jõudmisest süsteemselt organismi minimaalselt. Viirusvektori (HSV-1) ja transgeense valgu (COL7) vastaseid antikehi hinnati randomiseeritud subjektisese platseebokontrolliga kliinilises uuringus osalejate alarühmas. Kokku 64% hinnatud osalejatest (14/22) reageerisid alguses HSV-1 vastaste antikehade suhtes positiivselt. 8-st HSV-1 vastasest seronegatiivsest osalejast 6 muutusid seropositiivseks 26. nädalal pärast ravi Vyjuvekiga. Patsientidel, kellel olid olemas sobivad uuringu alguse ja lõpu seerumiproovid, tuvastati ravimivastased antikehad COL7 suhtes 72%-l (13/18) patsientidest, keda raviti Vyjuvekiga kuni 26 nädalat. Vyjuvekiga esimesel või korduval kokkupuutel ei täheldatud neutraliseerivat immuunsust. Serokonversiooni mõju ravi toime säilitamisele ei ole teada, sest pärast 26 nädalat ei ole andmed kättesaadavad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vyjuveki üleannustamisest ei ole teatatud. Üleannustamise korral soovitatakse sümptomaatilist ja toetavat ravi, mida peab vajalikuks ravi teostav tervishoiutöötaja.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: preparaadid haavade ja haavandite raviks, armistumist soodustavad ained, ATC-kood: D03AX16

Toimemehhanism

Beremageengeperpavek on geeniteraapia ravim, mis põhineb *COL7A1* geeniga kodeeritud tehislikul replikatsioonivõimelisel *herpes simplex* viiruse 1. tüübil (HSV-1), mis mõjutab düstroofilise bulloosse epidermolüüsi geneetilist põhjust. HSV-1 vektor on kaheaahelaline DNA viirus ja kuulub inimese herpesviiruse (HHV) perekonda. Haavadele pealekandmisel võib beremageengeperpavek siseneda nii keratinotsüütidesse kui ka fibroblastidesse. Pärast beremageengeperpaveki rakkudes sisenemist liigub vektori genoom rakutuuma ilma peremeesraku DNAsse integreerumata või seda muul viisil häirimata. Pärast rakutuuma sisenemist algab vektorilt *COL7A1* transkriptsioon, mis võimaldab rakul COL7 valku toota ja eritada seda rakust välja. Need COL7 molekulid põimuvad pikkadeks ja õhukesteks kimpudeks, mis omakorda moodustavad ankurdavad fibrillid. Ankurdavad fibrillid hoiavad epidermist ja dermist koos ning on naha terviklikkuse säilitamiseks hädavajalikud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vyjuveki efektiivsust vähemalt üheaastastel *COL7A1* geeni mutatsiooniga düstroofilise bulloosse epidermolüüsiga (*dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) patsientidel hinnati randomiseeritud kontrollitud uuringus. Kõigil uuringus osalejatel oli *COL7A1* geenis geneetiliselt kinnitatud mutatsiooni(de)ga DEB. Igast osalejast valiti kaks võrreldavat haava, mis randomiseeriti, et kanda 26 nädala jooksul kord nädalas nahale kas beremageengeperpavekki või platseebot (ainult geel). Maksimaalne nädalane koguanus määrati vanusekategooria alusel: ≥ 6 -kuused kuni < 3 -aastased said $1,6 \times 10^9$ PFU-d nädalas, ≥ 3 -aastased kuni < 6 -aastased said $2,4 \times 10^9$ PFU-d nädalas ja ≥ 6 -aastased said $3,2 \times 10^9$ PFU-d nädalas.

Uuringus osales 31 patsienti (20 meest ja 11 naist), sealhulgas 30 patsienti, kellel oli autosoom-

retsessiivne DEB, ja üks patsient, kellel oli autosoom-dominantne DEB. Beremageengeperpavekiga ravitud esmaste haavade suurus oli vahemikus 2...57 cm², kusjuures 74% haavadest olid < 20 cm² ja 19% haavadest 20 kuni < 40 cm². Platseebo geeliga ravitud haavade suurus oli 2...52 cm², kusjuures 71% haavadest olid 20 cm² ja 26% haavadest vahemikus 20 kuni 40 cm². Suurim ravitud teisene haav oli ≥ 130 cm². Uuringus osalejate keskmine vanus oli 17 aastat (1-aastane kuni 44-aastane), millest 61% olid lapsed (n = 19, 1-aastane kuni < 17-aastane) ja 9,7% olid alla 3-aastased. 64% uuringus osalenutest olid valged, 19% asiaadid ja ülejäänud olid indiaanlased või Alaska põliselanikud.

Efektiivsust hinnati haava paranemise edenemise alusel, mis määratleti kui erinevus haavade täieliku (100%) sulgumise osakaalus 24 nädalal, mida kinnitati kahel järjestikusel kahenädalase vahega uuringuviisidil (hinnatuna 22. ja 24. nädalal või 24. ja 26. nädalal), beremageengeperpavekiga ja platseebo geeliga ravitud haavade vahel. Efektiivsust hinnati ka 8. ja 10. nädalal või nii 10. kui ka 12. nädalal hinnatud täieliku haava sulgumise osakaalu erinevuse alusel beremageengeperpavekiga ja platseebo geeliga ravitud haavade vahel. Haava täielikuks paranemiseks loeti 100% haava sulgemist uuringu alguses valitud täpselt haavapiirkonnas, mida kirjeldati kui naha taasepiteeliseerumist ilma drenaažita, mida hinnati kahel järjestikusel kahenädalase vahega visiidil. Efektiivsuse tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Esmane lõpp-punkt ja peamine teisene lõpp-punkt*

Haava sulgemise hindamise ajapunktid	Esmased haavad, mida raviti beremageengeperpavekiga (N = 31)	Esmased haavad, mida raviti platseeboga (N = 31)	Absoluutne erinevus (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
Esmane lõpp-punkt: haava täielik paranemine 6 kuu möödumisel ^{†‡}	20,9 (67%)	6,7 (22%)	46 (24–68%)	0,002
Peamine teisene lõpp-punkt: haava täielik paranemine 3 kuu möödumisel [‡]	21,9 (71%)	6,1 (20%)	51 (29...73%)	< 0,001

* Esmaseid ja peamisi teiseid lõpp-punkte analüüsiti ravikavatsuslikus populatsioonis. Puuduvate andmete arvestamiseks kasutati mitme imputatsiooniga meetodeid. Murdarvud tulenevad analüüsiks kasutatavast mitme imputatsiooniga protseduurist. Hüpoteesi testimisel kasutati täpset McNemari testi.

[†]Esmaseid haavasid hinnati 22. ja 24. nädalal või 24. ja 26. nädalal.

[‡]Esmaseid haavasid hinnati 8. ja 10. nädalal või 10. ja 12. nädalal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kinnitavas uuringus hinnati süsteemset kokkupuudet iganädalastel kliinilistel visiitidel, kvantifitseerides beremageengeperpaveki genoome vere- ja uriiniproovides (vektori eritumine), kasutades valideeritud qPCR-analüüsi. Kõik kogu uuringu vältel kogutud vereproovid ja kõik uriiniproovid, v.a üks, jäid kõigi osalejate puhul alla avastamis-/kvantifitseerimispiiri, mis näitab, et osajatel ei olnud märkimisväärset süsteemset kokkupuudet vektoriga.

Kliiniline farmakokineetika ja eritumine

Biojaotuvuse ja vektori eritumise uuringud toetasid ja tõendasid süsteemse kokkupuute puudumist pärast beremageengeperpaveki paikset manustamist nahale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes tehtavate ühekordse ja korduvannuse manustamise tavapäraste uuringute põhjal ei ilmnunud mittekliinilistest andmetest inimestele erilist ohtu.

Loomade arengu ja reproduktiivtoksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Ei ole tehtud uuringuid, et hinnata beremageengeperpaveki mõju kantserogeneesile, mutageneesile või viljakuse vähenemisele.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suspensioon

Glütserool (E422)
Naatriumkloriid
Dinaatriumvesinikfosfaat (E339)
Kaaliumkloriid (E508)
Dikaaliumvesinikfosfaat (E340)

Geel

Hüpromelloos (E464)
Trometamool
Naatriumkloriid
Dinaatriumvesinikfosfaat (E339)
Dikaaliumvesinikfosfaat (E340)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata karbid

3 aastat sügavkülmas.

Pärast sulatamist

Kui sügavkülma ei ole, võib karpi (karpe) hoida kuni 3 kuud külmkapis (2 °C...8 °C).

Ravimit ei tohi pärast külmkapis hoidmist uuesti külmutada.

Pärast segamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 168 tunni jooksul (7 päeva) temperatuuril 2 °C...8 °C või kuni 42 päeva jooksul sügavkülmas temperatuuril –15 °C...–25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui segamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Süstlaid võib hoida toatemperatuuril kuni 8 tundi.

Segatud toote transporditingimused

Transportida segatud toodet 2 °C...8 °C juures manustamiskohta.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata karbid

Hoida sügavkülmas temperatuuril –15 °C...–25 °C. Transportida külmutatuna (alla –20 °C).

Enne sulatamist hoida viaale karbis valguse eest kaitstult.

Pärast sulatamist ja segamist

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist ja segamist: vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga Vyjuveki karp sisaldab ühte suspensiooni viaali ja ühte geeli viaali.

Suspensioon

1 ml ekstraheeritav kogus sisaldab 5×10^9 PFU-d tsükloolefiini kopolümeeri viaalis, millel on termoplastiline elastomeerist sulgur ja roheline kork.

Geel

1,5 ml täitemahuga geeli I tüüpi klaasviaalis, millel on bromobutüülkummist punnkork ja sinine kate.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (vt lõik 4.4). Ettevalmistamise, manustamise ja hävitamise ajal tuleb järgida asjakohaseid ettevaatusabinõusid. Vyjuveki käsitlemisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid (nt kindad, mask ja kaitseprillid).

Rasedad tervishoiutöötajad või hooldajad ei tohi manustada Vyjuveki ega puutuda otseselt kokku ravitud haavadega või kogu materjaliga, mis on ravitud haavadega kokku puutunud.

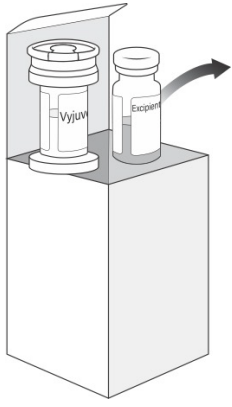
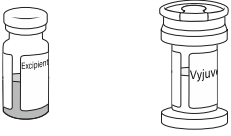
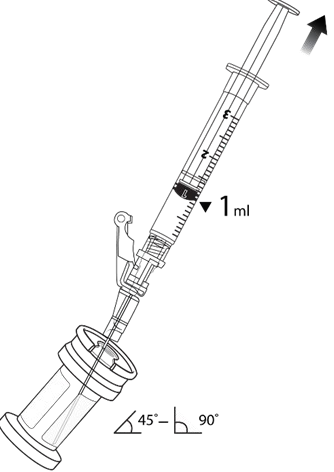
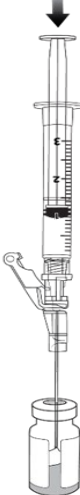
Manustamiseelne ettevalmistus

Vyjuveki ettevalmistamisel järgige järgmisi etappe.

Igas karbis on üks suspensiooni viaal (1 ml ekstraheeritavat kogust, mis sisaldab 5×10^9 PFU-d) ja üks abiaine geeli viaal (1,5 ml).

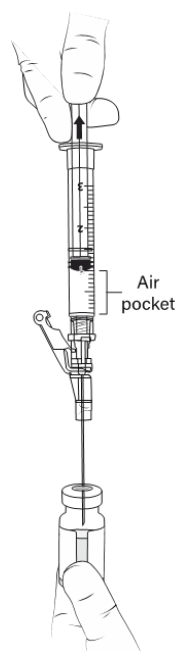
Ravimi kontsentratsioon pärast segamist on 2×10^9 PFU-d ml kohta.

Tabel 5. Manustamiseelne ettevalmistus

Enne kasutamist tuleb viaalid karbist välja võtta ja toatemperatuurile jätta. (1. etapp) .	1. etapp	2. etapp
Pärast viaalide sulatamist (ligikaudu 30 minutit) ei saa neid uuesti külmutada. (2. etapp) Kontrollige visuaalselt suspensiooni viaali. Suspensioon võib sisaldada tootele omaseid valgeid või valkjaid tahkeid osakesi. Suspensioon on pärlemdav kollane kuni värvitu. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate värvimuutust. Kontrollige visuaalselt geeli viaali. Geel on selge, värvitu viskoosne. Ärge kasutage geeli, kui märkate tahkeid osakesi või värvimuutusi. Sisu segamiseks pöörake suspensiooni viaal ettevaatlikult 4–5 korda ümber. Eemaldage korgid viaalidelt ja puhastage iga viaali punnkork alkoholiga immutatud padjakesega. Laske neil kuivada.		 Geeli viaal (vasakul) Vyjuveki suspensiooni viaal (paremal)
Aseptilist tehnikat kasutades tõmmake 1 ml sulatatud suspensiooni (1. etapp) välja 3 ml süstla ja nõelaga (nt 16 G või 18 G).	1. etapp	2. etapp
Pange 1 ml sulatatud suspensiooni sulatatud geeli viaali. (2. etapp).	 Vyjuveki suspensiooni viaal	 Geeli viaal

Ilma nõela geeli viaalist eemaldamata tõmmake nõela vedelikust kõrgemale, eemaldage 1 ml õhk (**õhumull**) geeli viaali väljalaskmiseks pärast 1 ml Vyjuveki suspensiooni lisamist ning alles seejärel eemaldage süstal ja nõel ning hävitage need.

Edaspidi nimetatakse juhendis viaali koos kombineeritud suspensiooni ja geeliga Vyjuveki viaaliks.



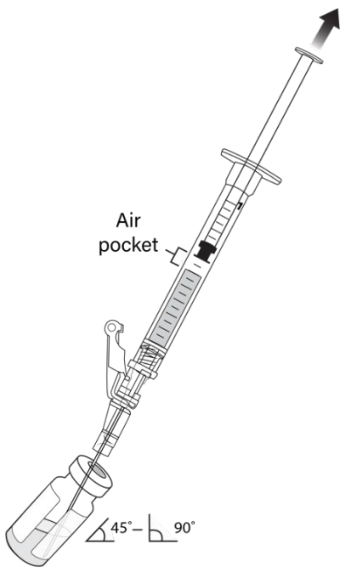
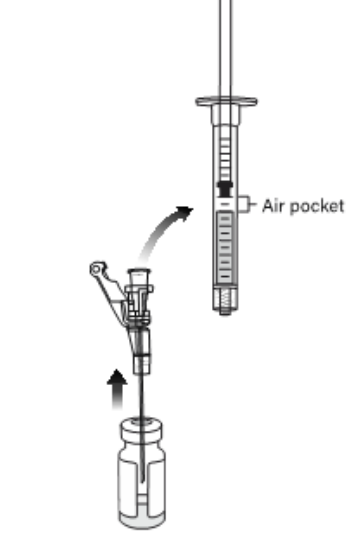
Vyjuveki viaal

Asetage alkoholiga immutatud padjake geeli viaali punnkorgi peale ja loksutage viaali tugevasti käsitsi vähemalt 10 sekundit. Abiaine geel peab segunema suspensiooniga, moodustades homogeense geeli.

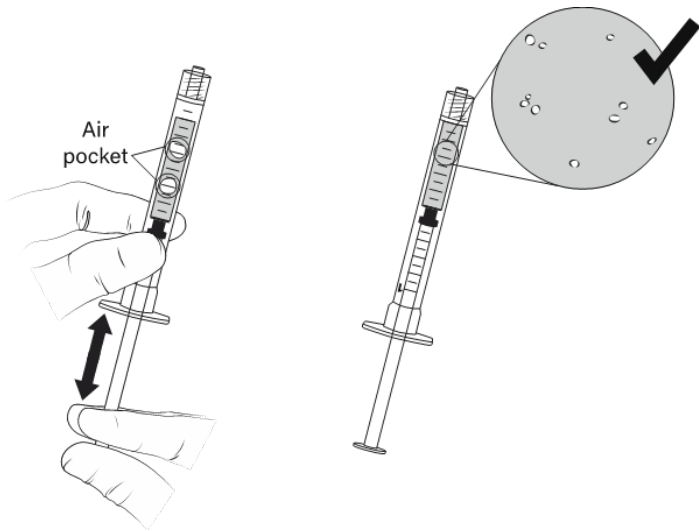
Kontrollige visuaalselt Vyjuveki viaali. Toimeainet sisaldav geel võib sisaldada tootele omaseid valgeid või valkjaid tahkeid osakesi. Segatud toode on värvi poolest pärlemdav kollane kuni värvitu. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate värvimuutust.

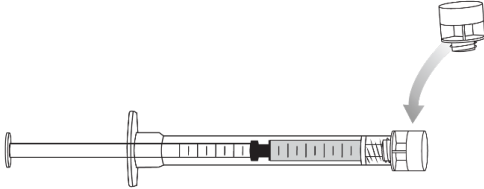


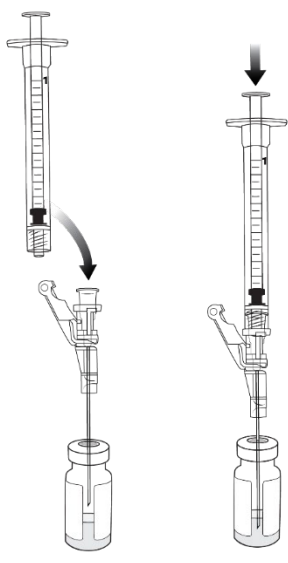
Vyjuveki viaal

	1. etapp	2. etapp
Ühendage uus nõel (nt 16 G või 18 G) 1 ml süstlaga ja tõmmake aeglaselt 0,5 ml Vyjuvekit. (1. etapp). Ärge pöörake viaali ümber Vyjuveki süstla tõmbamiseks. Nõela viaalist eemaldamata tõmmake nõela ots Vyjuvekist kõrgemale ja eemaldage süstal, jättes nõel viaali punnkorgi sisse (2. etapp). Võib tekkida õhumull, mis on normaalne.		

Vyjuveki viaal

Liigutage kolbi ettevaatlikult üles ja alla, et eemaldada õhumull. ÄRGE nipsake süstlale, et eemaldada õhumull. Väikesed mullid võivad jääda, see on normaalne.	
---	---

Sulgege süstal korgiga ja pange see kõrvale.	
---	--

Võtke järgmine 1 ml süstal ja ühendage see geeli viaali punnkorgi nõelaga ning tõmmake 0,5 ml Vyjuvekit, eemaldage õhumull ja sulgege süstal. Ekstraheeritav kogus on 2,0 ml (4×10^9 PFU-d). Korrake, kui vaja, lähtudes soovitatavast annusest. Märkige süstlale patsiendi ID, ravimi nimi, partii number, aegumiskuupäev ja säilitustingimused. Vältige manustamiseks vajalike süstlamärkide katmist. Asetage Vyjuveki suletud süstlad suletavasse plastkotti. Märkige kilekotile patsiendi ID, ravimi nimi, partii number, aegumiskuupäev ja säilitamistingimused. Samal nädalal ei tohi kasutada rohkem kui 2 ml (neli 0,5 ml süstalt), kuna see on maksimaalne nädalane annus.	
---	--

Asetage suletud plastkott, milles on Vyjuveki süstlad, sobivasse isoleeritud tertsiaarsesse pakendisse (välispakendisse), et säilitada transpordiks sobiv temperatuur 2 °C...8 °C ja kaitsta valguse eest.

Välispakend peab olema transportimiseks täielikult suletud.

Avage valmistatud Vyjuveki süstalde transportimiseks ettenähtud välispakend ainult manustamiskohas.

Vastuvõtmine ja säilitamine manustamiskohas

Pärast välispakendi saamist hoidke välispakendit toatemperatuuril, kindlas, puhtas, lastele kättesaamatus ja võimalikust saastumisest vabas kohas.

Välispakendi peab avama ainult manustamise eest vastutav isik.

Manustamise eest vastutav isik peab enne kasutamist kontrollima, kas välispakend on terve ja puuduvad lekke tunnused (vt lõik 4.2).

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida kohalikke suuniseid ravimijäätmete kohta.

Kõik pinnad, mis võivad olla kokku puutunud beremageengeperpavekiga, tuleb puhastada ja kõik lekked tuleb desinfitseerida virutsiidse ainega, näiteks 70% isopropüülalkoholiga, 6% vesinikperoksiidiga või < 0,4% ammooniumkloriidiga.

Ravimi juhuslikul sattumisel silma või limaskestast loputage puhta veega vähemalt 5 minutit.

Kokkupuutute korral terve nahaga või süstlatorke korral puhastage mõjutatud piirkond põhjalikult seebi ja veega ja/või desinfitseerimisvahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravim või jäätmematerjal (nt viaal, süstal, nõel, puhastusvahendid), mis võivad olla kokku puutunud Vyjuvekiga, tuleb hävitada vastavalt kohalikele suunistele ravimijäätmete kohta.

Desinfitseerige sidemed virutsiidse ainega, näiteks 70% isopropüülalkoholiga, 6% vesinikperoksiidiga või < 0,4% ammooniumkloriidiga, ning visake desinfitseeritud sidemed eraldi suletud plastkotiga olmejäätmetesse või vastavalt kohalikele nõuetele.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

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

8 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1918/001

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 23.aprill 2025

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Vyjuveki turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja leppima riikliku pädeva asutusega kokku koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonimeedia, levitamisviisid ja programmi muud aspektid.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Vyjuveki turule tuuakse, on kõigil tervishoiutöötajatel (apteekrid, ravimeid väljakirjutavad arstid ja/või meditsiiniõed) ja patsientidel/hooldajatel, kes määravad, kasutavad või jälgivad Vyjuveki manustamist, juurdepääs järgmistele õppematerjalidele, mille eesmärk on rõhutada Vyjuveki olulisi võimalikke ohte, või neile pakutakse neid õppematerjale. Need materjalid tõlgitakse kohalikku keelde, et kõik kasutajad mõistaksid kavandatud leevendusmeetmeid.

Tervishoiutöötajate õppematerjal sisaldab järgmist

- Juhend tervishoiutöötajatele
- Vyjuveki annuse ettevalmistamise video
- Vyjuveki manustamise video

Patsiendi/hooldaja õppematerjal sisaldab järgmist

- Juhend patsientidele ja hooldajatele
- Vyjuveki manustamise video

Juhend tervishoiutöötajatele

Juhendis selgitatakse järgmist

Ettevalmistamine ja manustamine

- Vyjuveki ettevalmistamise ja manustamise koolitus, sealhulgas QR-kood koos juurdepääsuga ettevalmistamise ja manustamise videole.
- Tervishoiutöötajate võimalus tellida näidiskomplekt, et lihtsustada tervishoiutöötajate, patsientide või hooldajate koolitust.

Säilitamine ja transport

- Asjakohased säilitamistingimused enne ja pärast Vyjuveki segamist ja ravimi käitlemist
- Nõuded ettevalmistatud süstalde transportimiseks manustamiskohta (sh temperatuuri ja aja jälgimine)

Manustamise eesmärgid ja patsientide/hooldajate nõustamine

- Asjakohane annus ja raviplaan
- Üksikasjalik teave ravitud haava sideme kohta
- Meetmed, mida tuleb kaaluda edasise juhusliku kokkupuute vältimiseks
- Juhusliku kokkupuute korral ja hädaolukorras võetavad meetmed
- Asjakohane biojäätmete käitlemine
- Tervishoiutöötaja peab andma patsiendile ja hooldajale patsiendi ja hooldaja juhendi ning arutama seda patsiendi ja hooldajaga
- Tervishoiutöötajad peavad julgustama patsiente osalema pikaajalises uuringus PASS-01

Kodus

- Kodus manustamise, sh kättesaadavuse ja õigeaegse manustamise nõuded
- Kodus manustamise korral peab retsepti väljakirjutav arst koostama raviplaani, milles on märgitud asjakohane annus ja prioriseeritud haavad, mida tuleb esmalt ravida, ning ülejäänud haavad, mida tuleb pärast ravida.
- Patsiendi sobivus kodus manustamiseks tervishoiutöötajate poolt:
 - Tervishoiutöötajate koolitamine, kes manustab toodet kodus
 - Patsiendi ja hooldaja harimine/nõustamine kodus manustamise kohta ning patsiendi ja hooldaja juhendi arutamine ja esitamine
- Patsiendi sobivus koduseks manustamiseks hooldaja või patsiendi poolt:
 - Nõue, et patsient/hooldaja manustab Vyjuveki vähemalt üks kord tervishoiuasutuses tervishoiutöötaja järelevalve all (või nii mitu korda, kui vaja, et täita kõikide etappide nõuded)

Juhend patsientidele ja hooldajatele

Juhendis selgitatakse järgmist

- Manustamise õppevideo (QR-kood koos juurdepääsuga manustamise videole)
- Kuidas Vyjuvekit manustatakse
- Meetmed, mida tuleb kaaluda juhusliku kokkupuute vältimiseks
- Juhusliku kokkupuute korral ja hädaolukorras võetavad meetmed
- Üksikasjalik teave ravitud haava sideme, sealhulgas haavasidemete vahetamise ja kõrvaldamise kohta
- Asjakohane biojäätmete käitlemine
- Julgustada patsienti osalema pikaajalises uuringus PASS-01

Kodus

- Kodus manustamise, sh kättesaadavuse ja õigeaegse manustamise nõuded
- Nõuded ettevalmistatud süstalde transportimiseks manustamiskohta (sealhulgas ladustamistingimused ja -aeg)
- Vyjuveki sobivad säilitamistingimused ja ravimi käitlemine
- Kui ravimit manustab kodus hooldaja või patsient, peab patsient/hooldaja manustama Vyjuvekit vähemalt ühe korra tervishoiuasutuses tervishoiutöötaja järelevalve all (või nii mitu korda, kui vaja, et täita kõikide etappide nõuded)
- Retsepti väljakirjutav arst on koostanud raviplaani, milles on märgitud asjakohane annus ja prioriseeritud haavad, mida tuleb esmalt ravida, ning ülejäänud haavad, mida tuleb pärast ravida.

Vyjuveki annuse ettevalmistamise video

Videos selgitatakse: kõik vajalikud sammud segamiseks ja manustamiseks mõeldud Vyjuveki süstalde ettevalmistamiseks, sealhulgas ettevalmistatud süstalde transportimine manustamiskohta kooskõlas ELi ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehega.

Vyjuveki manustamise video

Videos selgitatakse: kõik manustamisetapid, sealhulgas haava sidumine ja jäätmete kõrvaldamine kooskõlas ELi ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehega ning riiklike suunistega geneetiliselt muundatud ja bioloogilise materjali kohta.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring. Vyjuveki pikaajalise ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks düstroofilise bulloosse epidermolüüsiga (DEB) patsientidel, kellel on VII tüüpi kollageeni alfa-1 ahela (<i>COL7A1</i>) geeni mutatsioon(id), sealhulgas alla 6-kuustel patsientidel, peab müügiloa hoidja läbi viima prospektiivse, mittesekkuvat ja mitut riiki hõlmava uuringu patsientidega, keda on ravitud Vyjuvekiga tavapärastes (<i>real-life</i>) kliinilistes tingimustes, ja esitama selle uuringu tulemused.	Lõpparuanne: 31. detsember 2034

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyjuvek 5×10^9 lüüsilaiku moodustavat ühikut 1 ml kohta geeli suspensioon ja geel
beremageengeperpavek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1 ml ekstraheeritavat suspensiooni, mis sisaldab 5×10^9 lüüsilaiku moodustavat ühikut (PFU) beremageengeperpavekki.

3. ABIAINED

Abiained suspensioonis: E422, naatriumkloriid, E339, E508, E340.

Abiained geelis: E464, trometamool, naatriumkloriid, E339 ja E340.

Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Geeli suspensioon ja geel

1 suspensiooni viaal, 1 ml

1 viaal 1,5 ml abiaine geeliga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Kutaanne

Enne kasutamist sulatage. Enne kasutamist tuleb suspensioon geeliga kokku segada.

Lisatav QR-kood

Lisateabe saamiseks skaneerige QR-kood või külastage veebilehte: <http://ema.krystallabel.com/>

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida sügavkülmas temperatuuril –15 °C...–25 °C.

Enne segamist hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaeg pärast sulamist: 3 kuud külmkapis (2 °C...8 °C). Sulatamise kuupäev ____/____/____.

Pärast sulatamist ei tohi uuesti külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Hävitada vastavalt kohalikele suunistele ravimijäätmete kohta.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Aatrium Gebouw

Strawinskylaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Madalmaad

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1918/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (SUSPENSIOON)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vyjuvek 5×10^9 PFU-d 1 ml kohta geeli suspensioon ja geel
beremageengeperpavek
Kutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist segada geeliga kokku.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (GEEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vyjuvek geel
Kutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Segada suspensiooniga

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Teave patsiendile või hooldajale

Vyjuvek 5 × 10⁹ lüüsilaiku moodustavat ühikut 1 ml kohta geeli suspensiooni ja geel beremageengeperpavek

- ▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Kui olete Vyjuvekit saava patsiendi hooldaja, viitab pakendi infolehel kirjas olev „te“ teie ülesannetele, välja arvatud juhul, kui on öeldud teisiti.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vyjuvek ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vyjuveki manustamist
3. Kuidas Vyjuvekit manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vyjuvekit säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

1 Mis ravim on Vyjuvek ja milleks seda kasutatakse

Vyjuvek on modifitseeritud viirust sisaldav geeniteraapia. Ravim sisaldab toimeainet beremageengeperpavek, mis on geneetiliselt muundatud viirus, mis kodeerib inimese valku COL7.

Vyjuvekit kasutatakse haavade raviks patsientidel, kellel on harvaesinev geneetiline häire düstroofiline bulloosne epidermolüüs (DEB) koos VII tüüpi kollageeni alfa-1 ahela (*COL7A1*) mutatsiooni(de)ga, mis mõjutab peamiselt nahka. Seda võib kasutada alates sünnist. DEBit põhjustab vigane geen, mis normaalsena toimides toodab COL7 valku ja liimib nahakihid kokku. Kui see valk puudub või ei toimi nõuetekohaselt, ei ühine nahakihid õigesti. See muudab naha väga hapraks ja tõenäoliselt tekivad villid.

Vyjuvekit on muudetud nii, et viirus sisaldaks DEBiga patsientidel vigase geeni toimivaid koopiaid. Ravim sisestab need geeni toimivad koopiad haava rakkudesse, et aidata nahal paraneda. Ravimis sisalduv modifitseeritud viirus ja geneetiline materjal ei muuda teie enda DNAd.

2 Mida on vaja teada enne Vyjuveki manustamist

Teile ei tohi manustada Vyjuvekit:

- kui olete beremageengeperpaveki või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vyjuveki manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on teatud tüüpi nahavähk, mida nimetatakse naha lamerakk-kartsinoomiks. Vyjuvekit ei tohi kasutada haavadel, millel on kinnitatud või kahtlustatav naha lamerakk-kartsinoomi diagnoos. Patsientidele, kellel tekib naha

lamerakk-kartsinoom, võib Vyjuveki siiski manustada nahahaavadele, millel ei ole kinnitatud või kahtlustatavat naha lamerakk-kartsinoomi.

Juhuslik kokkupuude Vyjuvekiga

See ravim sisaldab geneetilisel muundatud organisme. Kuigi see ei integreeru teie DNAsse, tuleb vältida juhuslikku kokkupuudet muude piirkondadega kui haavandiline nahk.

Teie ja/või teie arst või meditsiiniõde peavad tegema järgmist:

- Vältima otsest kokkupuudet ravitud haavadega (nt puudutamine või kratsimine) ja ravitud haavade sidemetega umbes 24 tunni jooksul pärast ravi.
- Teie arst või meditsiiniõde ja hooldaja peavad Vyjuveki manustamisel ning haavasidemete vahetamisel ja nende hävitamisel kandma isikukaitsevahendeid (nt kindad, mask, kaitseprillid), vt lõik 3 „Kuidas Vyjuvekit manustatakse“.

Pikaajaline jälgimine

Seda ravimit kasutavad patsiendid võivad osaleda uuringus, milles vaadeldakse selle ravimi pikaajalist ohutust. Rääkige oma arsti või meditsiiniõdega sellest uuringust ja sellest, kuidas saate selles osaleda.

Muud ravimid ja Vyjuvek

Teatage oma arstile või meditsiiniõdele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Puudub teave selle kohta, kuidas Vyjuvek võib reageerida koos teiste teie haavadele manustatud ravimitega. Ärge manustage teisi ravimeid haavadele koos Vyjuvekiga. Kui Vyjuvek on haavadelt puhastatud, võib jätkata tavapärast ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta koos teiste ravimitega, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Vyjuvekiga ravi alustamist või Vyjuvek käsitlemist nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

Selle ravimi toime rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada. Raseduse ajal ei soovitata Vyjuvekit kasutada.

Vyjuveki kasutamist rinnaga toitvatel naistel ei ole uuritud. Ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima. Oluline on öelda oma arstile või meditsiiniõdele, kas te imetate või kavatsete seda teha. Nad aitavad teil seejärel otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada Vyjuveki kasutamine, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja Vyjuveki kasulikkust teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vyjuveki ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3 Kuidas Vyjuvekit manustatakse

Vyjuvekit kasutatakse ainult nahahaavadel. Arst või meditsiiniõde manustab Vyjuvekit üks kord nädalas kas kliinikus või kodus. Kui arst või meditsiiniõde peab seda asjakohaseks, võite teie või võib teie hooldaja manustada ravimit ka pärast nõuetekohast koolitust.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

Vyjuveki soovitatav maksimaalne nädalane annus alla 3-aastastele lastele on kuni 1 ml (2×10^9 PFU-d).

Vyjuveki soovitatav maksimaalne nädalane annus täiskasvanutele ja üle 3-aastastele lastele on kuni 2 ml (4×10^9 PFU-d).

Haava pindala (cm ²)*	Kogus (ml)
< 20	< 0,2
20 kuni < 40	0,2 kuni < 0,4
40 kuni 60	0,4 kuni < 0,6
60 kuni < 200	0,6 kuni < 2

PFU = lüüsilaiiku moodustavad ühikud (*plaque forming unit*).

*Vyjuvekit tuleb kanda valitud haavale väikeste tilkadena ligikaudu 1 cm vahedega (sõrmeotste laius).

Kõiki haavasid ei pruugi olla võimalik ravida igal ravivisiidil. Vyjuvekit tuleb kanda haavadele kuni nende sulgumiseni enne uue(te) ravitava(te) haava(de) ravimist. Kui haavad taasavanevad, tuleb varem ravitud haavade iganädalast ravi prioriseerida. Kui haavad puuduvad, ei tohi Vyjuvekit kasutada.

Kuidas Vyjuvekit kasutada

Apteeker valmistab Vyjuveki teile ette. Vyjuvek antakse teile korgiga süstaldes. Veenduge, et teil on vastavalt soovitatud annusele õige arv süstlaid.

Haava ettevalmistamine

Enne Vyjuveki manustamist tuleb haavad õrnalt puhastada.

- Eemaldage haavapiirkonnast ettevaatlikult kõik ravimid ja salvid.
- Ärge kasutage tooteid, mis võivad sisaldada viirusevastaseid aineid. Kui te ei ole kindel, kas toode, mida te kasutate, sisaldab neid aineid, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Süstla ettevalmistamine

Vyjuveki süstlad väljastatakse apteegist sobivas isoleeritud pakendis olevas plastkotis, mis transporditakse manustamiskohta (nt kliinikusse või koju) (vt lõik 5 „Kuidas Vyjuvekit säilitatakse“).

Pärast isoleeritud pakendi saamist peate seda hoidma toatemperatuuril, kindlas, puhtas ja võimalikult saastumisest vabas kohas.

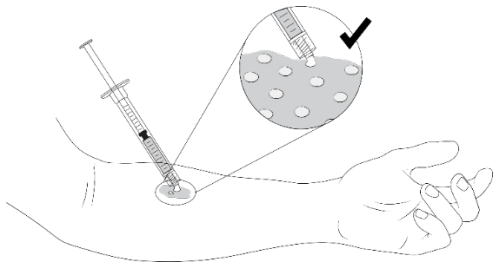
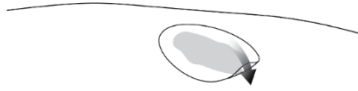
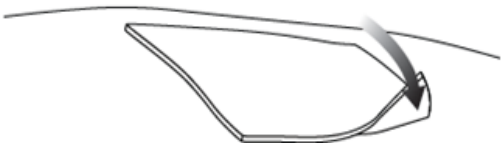
- Pakendi peab avama ainult manustamise eest vastutav isik.
- Manustamise eest vastutav isik peab enne kasutamist kontrollima, kas pakend on terve ja puuduvad lekke tunnused.

Rasedad ei tohi Vyjuvekit ette valmistada ega manustada ning peavad vältima otsest kokkupuudet nahaga, kuhu on ravimit manustatud, või sidemetega, mis on ravimiga kokku puutunud.

Vyjuveki käsitsemisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid, nt kindaid, maski ja kaitseprille.

Valmistage süstal ette.

- Enne esmast kasutamist tõmmake iga süstla kolb veidi üles ja lükake kolb ettevaatlikult alla süstla otsa suunas.
- Süstla otsa peab tekkima väike Vyjuveki tilk.

Kandke Vyjuvekit valitud haavale väikeste tilkadena ligikaudu 1 cm vahedega (sõrmeotsa laius), nii et ainult Vyjuveki tilk puudutab haava. Süstla ots ei tohi nahka puudutada, et vältida süstlas oleva geeli saastumist. Selle tulemusena tekkiv tilgamuster peab kergelt sarnanema ruudustikuga. Manustatud Vyjuveki kogus võib varieeruda sõltuvalt haava suuruse vähenemisest või suurenemisest.	
Kui Vyjuvek on haavale manustatud, katke haav mitteimava ja vetthülgava sidemega (sidemega, mis ei ima Vyjuvekit sisse). Haavaside tuleb lõigata veidi suuremaks kui haav, kuid see võib teie eelistustest sõltuvalt varieeruda. Kui Vyjuveki tilgad on kaetud vetthülgava sidemega, tekib haavale Vyjuveki õhuke ja ühtlane kiht.	
Tavaline haavaside tuleb lõigata suuremaks kui mitteimav vetthülgav side. Katke mitteimav side tavalise sidemega.	

Jätke side paigale umbes 24 tunniks pärast ravi.

Vältige ravitud haavapiirkondade või sidemete puudutamist või kratsimist.

Pärast Vyjuveki sideme vahetamist võib jätkata tavapärast ravi.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral (nt pritsmed silma või limaskestale) loputage puhta veega vähemalt 5 minutit.

Terve nahaga kokkupuute korral puhastage mõjutatud piirkond põhjalikult seebi ja vee ja/või desinfitseerimisvahendiga.

Kõik pinnad, mis võisid beremageengeperpavekiga kokku puutuda, tuleb puhastada ja kõik lekkes tuleb desinfitseerida virutsiidse ainega, näiteks pleegitajaga.

Süstla hävitamine

Kasutatud või kasutamata Vyjuveki süstal või materjal, mis võis Vyjuvekiga kokku puutuda (nt kindad), tuleb hävitada vastavalt kohalikele suunistele ravimijäätmete kohta.

Haavasidemete vahetamine ja hävitamine

Vyjuveki haavasidemeid vahetavad (või sellega aitavad) ja nende hävitamisega tegelevad inimesed peavad kandma kaitsekindaid.

Kõik sidemed, mis võisid Vyjuvekiga kokku puutuda, tuleb desinfitseerida viirusevastase ainega, näiteks pleegitajaga. Desinfitseeritud sidemed võib visata eraldi suletud plastkotiga olmejäätmetesse või vastavalt kohalikele nõuetele.

Kui teil tekib küsimusi pärast pakendi infolehe lugemist, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kui kaua peate Vyjuvekit kasutama

Ravimit tuleb kasutada kord nädalas kuni haavade sulgumiseni. Kui varem ravitud haavad taasavanevad, manustatakse ravimit uuesti. Vyjuveki ei pruugi olla võimalik manustada igal ravikorral kõigile haavadele. Kui teil ei ole haavasid, ei tohi te Vyjuveki kasutada.

Kui teile manustatakse ettenähtust rohkem Vyjuvekit

Vyjuveki üleannustamise kohta on kliiniline kogemus piiratud. Üleannustamise korral ravib teie arst või meditsiiniõde sümptomeid vastavalt vajadusele.

Kui teil jääb Vyjuveki annus vahele

Kui annus jääb vahele, tuleb Vyjuveki manustada niipea kui võimalik ja iganädalane ravi jätkub. Ravi ei ole soovitatav lõpetada ilma arsti või meditsiiniõega eelnevalt konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4 Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kliinilises uuringus teatatud kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid järgmised:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Naha sügelus
- Kül mavärinad
- Nahapunetus
- Nahalööve
- Köha
- Vesine nina

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka otse teatada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisa](#), kaudu. Teatades kõrvaltoimetest aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5 Kuidas Vyjuvekit säilitatakse

Te saate ravimi suletud süstaldes suletavas plastkotis ja transpordiks sobivas isoleeritud pakendis (välispakendis). Säilitage seda ravimit nii, nagu on soovitanud teie apteeker.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Teie apteeker vastutab ravimi nõuetekohase säilitamise eest. Järgnev teave on esitatud teie apteekri jaoks.

Hoida sügavkülmas temperatuuril -15°C ... -25°C .
Enne sulatamist hoida viaale karbis valguse eest kaitstult.

Pärast sulatamist võib karpi (karpe) hoida kuni 3 kuud külmkapis (2°C ... 8°C).

Pärast segamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 168 tunni jooksul (7 päeva) temperatuuril 2°C ... 8°C või kuni 42 päeva jooksul temperatuuril -15°C ... -25°C . Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C ... 8°C , välja arvatud juhul, kui segamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Süstlaid võib hoida toatemperatuuril kuni 8 tundi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega. Süstaldes olev geel on pärlendav kollane kuni värvitu. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate värvimuutust.

Küsimuste korral pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

6 Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vyjuvek sisaldab

- Toimeaine on beremageengeperpavek. Üks viaal sisaldab 5×10^9 PFU-d beremageengeperpaveki suspensiooni 1 ml lahuses.
- Teised koostisained on:
 - Suspensioon: glütserool (E422), naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat (E339), kaaliumkloriid (E508), dikaaliumvesinikfosfaat (E340).
 - Geel: hüpromelloos (E464), trometamool, naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat (E339), dikaaliumvesinikfosfaat (E340).

Kuidas Vyjuvek välja näeb ja pakendi sisu

Vyjuvek 5×10^9 PFU/ml on geeli suspensioon ja geel.

Suspensioon

Pärlendav kollane kuni värvitu suspensioon pärast sulatamist külmutatud olekust. Seda turustatakse tsükloolefiini kopolümeeri viaalis, millel on termoplastiline elastomeerist sulgur ja roheline kork ja mis sisaldab 1 ml suspensiooni.

Geel

Läbipaistev viskoosne geel pärast sulatamist külmutatud olekust. Seda turustatakse I tüüpi klaasviaalis, millel on bromobutüülkummist punnkork ja sinine kate ning mis sisaldab 1,5 ml geeli.

Iga karp sisaldab ühte suspensiooni viaali ja ühte geeli viaali.

Müügiloo hoidja

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Aatrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Madalmaad

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Üksikasjaliku teabe saamiseks selle toote manustamise kohta võite skaneerida nutitelefoni ka allpool või välispakendil oleva QR-koodi.

Sama teave on saadaval ka järgmisel aadressil: <http://ema.krystallabel.com/>

Lisatav QR-kood

Järgmine teave on ette nähtud üksnes tervishoiutöötajatele:

Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Vyjuveki ettevalmistamine ja manustamine

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Ettevalmistamise, manustamise ja hävitamise ajal tuleb järgida asjakohaseid ettevaatusabinõusid. Vyjuveki käsitsemisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid (nt kindad, mask ja kaitseprillid).

Rasedad tervishoiutöötajad või hooldajad ei tohi manustada Vyjuveki ega puutuda otseselt kokku ravitud haavadega või kogu materjaliga, mis on ravitud haavadega kokku puutunud.

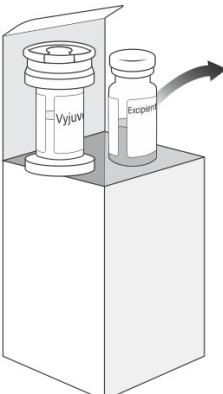
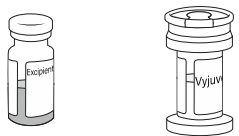
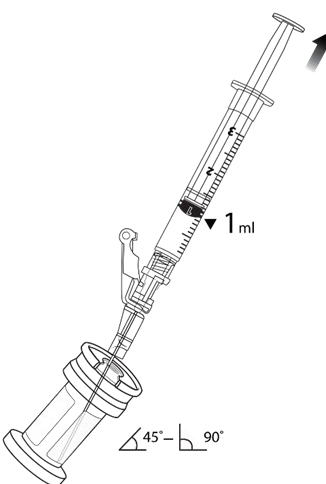
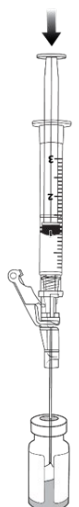
Manustamiseelne ettevalmistus

Vyjuveki ettevalmistamisel järgige järgmisi etappe.

Iga karp sisaldab ühte suspensiooni viaali (1 ml) ja ühte geeli viaali (1,5 ml).

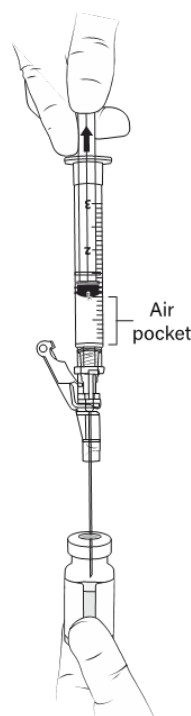
Ravimi kontsentratsioon pärast segamist on 2×10^9 PFU-d ml kohta.

Tabel 1. Manustamiseelne ettevalmistus

	1. etapp	2. etapp
Enne kasutamist tuleb viaalid karbist välja võtta ja toatemperatuurile jätta. (1. etapp). Pärast viaalide sulatamist (ligikaudu 30 minutit) ei saa neid uuesti külmutada. (2. etapp) Kontrollige visuaalselt suspensiooni viaali. Suspensioon võib sisaldada tootele omaseid valgeid või valkjaid tahkeid osakesi. Suspensioon on värvi poolest pärlendav kollane kuni värvitu. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate tahkeid osakesi või värvimuutusi. Kontrollige visuaalselt geeli viaali. Geel on selge, värvitu viskoosne. Ärge kasutage geeli, kui märkate tahkeid osakesi või värvimuutusi. Sisu segamiseks pöörake suspensiooni viaal ettevaatlikult 4–5 korda ümber. Eemaldage korgid viaalidelt ja puhastage iga viaali punnkork alkoholiga immutatud padjakesega. Laske neil kuivada.		 Geeli viaal (vasakul) Vyjuveki suspensiooni viaal (paremal)
Aseptilist tehnikat kasutades tõmmake 1 ml sulatatud suspensiooni (1. etapp) välja 3 ml süstla ja nõelaga (nt 16 G või 18 G). Pange 1 ml sulatatud suspensiooni sulatatud geeli viaali. (2. etapp).	1. etapp  Vyjuveki suspensiooni viaal	2. etapp  Geeli viaal

Ilma nõela geeli viaalist eemaldamata tõmmake nõela vedelikust kõrgemale, eemaldage 1 ml õhk (**õhumull**) geeli viaali väljalaskmiseks pärast 1 ml Vyjuveki suspensiooni lisamist ning alles seejärel eemaldage süstal ja nõel ning hävitage need.

Edaspidi nimetatakse juhendis viaali koos kombineeritud suspensiooni ja geeliga Vyjuveki viaaliks.



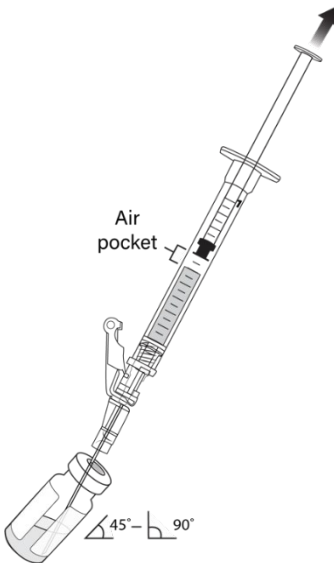
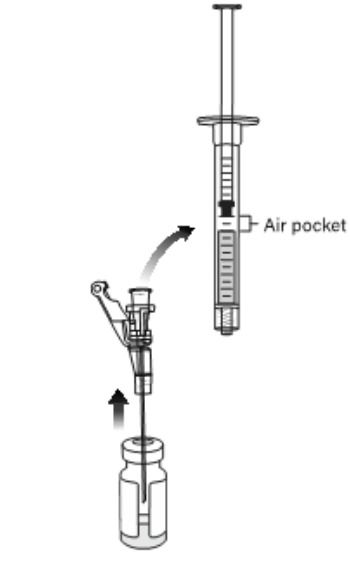
Vyjuveki viaal

Asetage alkoholiga immutatud padjake geeli viaali punnkorgi peale ja loksutage viaali tugevasti käsitsi vähemalt 10 sekundit. Abiaine geel peab segunema suspensiooniga, moodustades homogeeni geeli.

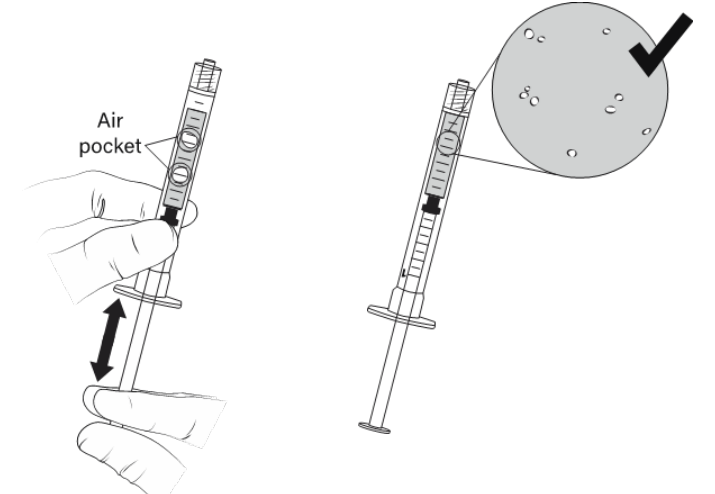
Kontrollige visuaalselt Vyjuveki viaali. Toimeainet sisaldav geel võib sisaldada tootele omaseid valgeid või valkjaid tahkeid osakesi. Segatud toode, näiteks suspensioon on värvi poolest pärlendav kollane kuni värvitu. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate tahkeid osakesi või värvimuutusi.

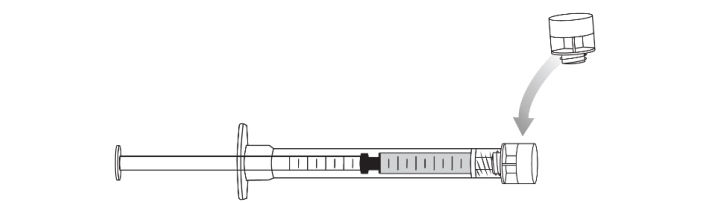


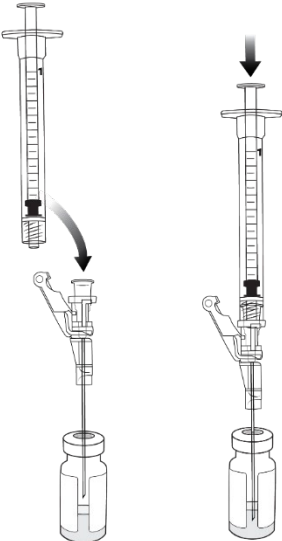
Vyjuveki viaal

Ühendage uus nõel (nt 16 G või 18 G) 1 ml süstlaga ja tõmmake aeglaselt 0,5 ml Vyjuvekit. (1. etapp). Ärge pöörake viaali ümber Vyjuveki süstla tõmbamiseks. Nõela viaalist eemaldamata tõmmake nõela ots Vyjuvekist kõrgemale ja eemaldage süstal, jättes nõela viaali punnkorgi sisse (2. etapp). Võib tekkida õhumull, mis on normaalne.	1. etapp 	2. etapp 
---	---	--

Vyjuveki viaal

Liigutage kolbi ettevaatlikult üles ja alla, et eemaldada õhumull. ÄRGE nipsake süstlale, et eemaldada õhumull. Väikesed mullid võivad jääda, see on normaalne.	
--	---

Sulgege süstal korgiga ja pange see kõrvale.	
---	--

Võtke järgmine 1 ml süstal ja ühendage see geeli viaali punnkorgi nõelaga ning tõmmake 0,5 ml Vyjuvekit, eemaldage õhumull ja sulgege süstal. Ekstraheeritav kogus on 2,0 ml (4×10^9 PFU-d). Korrake, kui vaja, lähtudes soovitatavast annusest. Märkige süstlale patsiendi ID, ravimi nimi, partii number, aegumiskuupäev ja säilitustingimused. Vältige manustamiseks vajalike süstlamärkide katmist. Asetage Vyjuveki suletud süstlad suletavasse plastkotti. Märkige kilekotile patsiendi ID, ravimi nimi, partii number, aegumiskuupäev ja säilitamistingimused. Samal nädalal ei tohi kasutada rohkem kui 2 ml (neli 0,5 ml süstalt), kuna see on maksimaalne nädalane annus.	
--	---

Asetage suletav plastkott, milles on Vyjuveki süstlad, sobivasse isoleeritud tertsiaarsesse pakendisse (välispakendisse), et säilitada transpordiks sobiv temperatuur 2 °C...8 °C ja kaitsta valguse eest.

Välispakend peab olema transportimiseks täielikult suletud.

Avage valmistatud Vyjuveki süstalde transportimiseks ettenähtud välispakend ainult manustamiskohas.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Kõik pinnad, mis võivad olla kokku puutunud beremageengeperpavekiga, tuleb puhastada ja kõik lekked tuleb desinfitseerida virutsiidse ainega, näiteks 70% isopropüülalkoholiga, 6% vesinikperoksiidiga või < 0,4% ammooniumkloriidiga.

Juhusliku kokkupuute korral (nt pritsmed silma või limaskestast) loputage puhta veega vähemalt 5 minutit.

Kokkupuutute korral terve nahaga või süstlatorke korral puhastage mõjutatud piirkond põhjalikult seebi ja veega ja/või desinfitseerimisvahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Desinfitseerige sidemed pärast esimese sideme vahetamist virutsiidse ainega, näiteks 70%

isopropüülalkoholiga, 6% vesinikperoksiidiga või <0,4% ammooniumkloriidiga, ning visake desinfitseeritud sidemed eraldi suletud plastkotiga olmejäätmetesse või vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutatud või kasutamata Vyjuveki süstal või materjal, mis võis Vyjuvekiga kokku puutuda (nt nõelad, süstlad, kindad jne), tuleb hävitada vastavalt kohalikele suunistele ravimijäätmete kohta.