

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1 ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyjuvek  $5 \times 10^9$  plakus veidojošās vienības/ml suspensija un gels gela pagatavošanai

## 2 KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 2.1 Vispārējs apraksts

Beremagēna geperpaveks (*beremageni geperpavecum*) ir uz 1. tipa *herpes simplex* (HSV-1) ar defektīvu replikāciju balstīts gēnu terapijas vektors, kas ir ģenētiski modificēts, lai cilvēka citomegalovīrusa (hCMV) promotera kontrolē ekspresētu cilvēka VII tipa kolagēna (COL7) proteīnu.

Beremagēna geperpaveku iegūst Vero šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

### 2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrā flakonā ir 1 ml iegūstama suspensijas tilpuma, kas satur  $5 \times 10^9$  plakus veidojošās vienības (*plaque forming units*; PFU) beremagēna geperpaveka.

Pēc 1 ml suspensijas samaisīšanas ar gelu Vyjuvek satur  $5 \times 10^9$  PFU 2,5 ml. Iegūstamais tilpums ir 2,0 ml ( $4 \times 10^9$  PFU).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3 ZĀĻU FORMA

Suspensija un gels gela pagatavošanai.

Pēc atkausēšanas no sasaldēta stāvokļa suspensija ir opalescējoša, dzeltena līdz bezkrāsaina.

Pēc atkausēšanas no sasaldēta stāvokļa gels ir caurspīdīgs un viskozs.

## 4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vyjuvek ir paredzēts brūču ārstēšanai no dzimšanas pacientiem ar distrofisko bullozo epidermolīzi (DBE) un mutāciju(-ām) *VII tipa kolagēna 1. alfa ķēdes (COL7A1)* gēnā.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Vyjuvek lietošana jāuzsāk veselības aprūpes speciālistiem ar pieredzi tādu pacientu ārstēšanā, kuriem ir distrofiskā bullozā epidermolīze.

#### Devas

Vyjuvek uzklāj uz ādas brūces(-ēm) vienu reizi nedēļā mazos pilienos, izvietojot tos režģa veidā, aptuveni 1 cm x 1 cm attālumā vienu no otra. Katrā ārstēšanas apmeklējuma reizē var nebūt iespējams

apstrādāt visas brūces.

Ieteicamā kopējā maksimālā nedēļas deva bērniem no dzimšanas līdz 3 gadu vecumam ir 1 ml ( $2 \times 10^9$  PFU). Ieteicamā kopējā maksimālā nedēļas deva bērniem no trīs gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem ir 2 ml ( $4 \times 10^9$  PFU).

Vyjuvek jāklāj uz brūcēm, līdz tās noslēdzas, un tikai tad var izvēlēties jaunu(-as) brūci(-es) ārstēšanai. Ja iepriekš ārstētas brūces atkal atveras, to iknedēļas ārstēšana ir jānosaka par prioritāti. Ja brūču nav, Vyjuvek nedrīkst lietot.

Turpmāk tabulā ir norādīta deva atbilstoši aptuvenam brūces izmēram bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem.

#### 1. tabula. Deva atkarībā no brūces laukuma

| Brūces laukums (cm <sup>2</sup> )* | Deva (PFU) <sup>a</sup>                     | Tilpums (ml)      |
|------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|
| < 20                               | < $4 \times 10^8$                           | < 0,2             |
| no 20 līdz < 40                    | no $4 \times 10^8$ līdz < $8 \times 10^8$   | no 0,2 līdz < 0,4 |
| no 40 līdz 60                      | no $8 \times 10^8$ līdz < $1,2 \times 10^9$ | no 0,4 līdz < 0,6 |
| no 60 līdz < 200                   | no $1,2 \times 10^9$ līdz < $4 \times 10^9$ | no 0,6 līdz < 2   |

PFU - plakus veidojošās vienības.

a: maksimālā deva bērniem līdz 3 gadu vecumam ir 1 ml ( $2 \times 10^9$  PFU).

Ja deva ir izlaista, Vyjuvek jālieto pēc iespējas ātrāk, un pēc tam jāatsāk lietošana vienu reizi nedēļā.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem, kuri ir  $\geq 65$  gadus veci, deva nav jāpielāgo.

#### Lietošanas veids

##### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sagatavošanas, lietošanas un likvidēšanas laikā jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi. Strādājot ar Vyjuvek, jāizmanto individuālie aizsardzības līdzekļi (piemēram, cimdi, maska un aizsargbrilles).

Grūtnieces nedrīkst sagatavot vai lietot Vyjuvek un viņām ir jāizvairās no tiešas saskares ar apstrādātajām brūcēm vai apstrādāto brūču pārsējiem (skatīt 6.6. apakšpunktu).

##### *Lietošana*

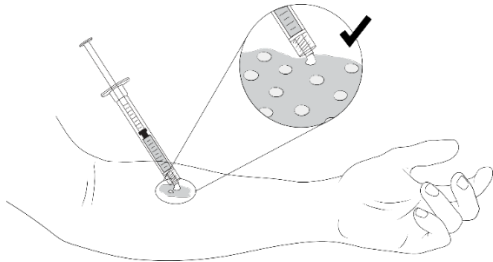
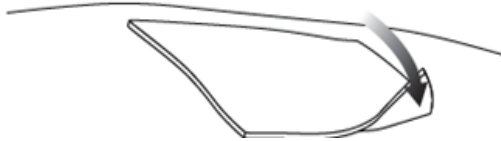
Lietošanai uz ādas tikai brūču apstrādei.

Pirms lietošanas uz ādas suspensija un gels ir jāatkausē, un aptiekā suspensija ir jāiemaisa gelā. Detalizētus norādījumus par sagatavošanu, derīguma termiņu pēc samaisīšanas, lietošanu, pasākumiem, kas jāveic nejaušas saskares gadījumā, loģistiku un Vyjuvek likvidēšanu skatīt 6.3. un 6.6. apakšpunktā.

Veselības aprūpes speciālistam (VAS) Vyjuvek, ir jāuzklāj vai nu veselības aprūpes iestādē (piemēram, klīnikā), vai mājas apstākļos. Ja veselības aprūpes speciālists to uzskata par piemērotu risinājumu, Vyjuvek var uzklāt arī apmācīti pacienti vai aprūpētāji.

Pirms zāļu lietošanas brūces uz ādas būtu saudzīgi jānotīra ar virucīdisku līdzekli nesaturošu preparātu. Pirms Vyjuvek uzklāšanas zāles un ziedes brūces zonā ir jānoņem un brūce jāiztīra, lai nodrošinātu tās iedarbības nesamazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## 2.tabula. Lietošanas soli

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. solis.</b> Pirms pirmās lietošanas Vyjuvek šļirce ir jāuzpilda, pavelkot virzuli uz leju un spiežot to uz augšu tā, lai šļirces galā izveidotos neliels Vyjuvek pilienš.                                                                                                                                           |                                                                                      |
| <b>2. solis.</b> Vyjuvek jāuzklāj uz izvēlētas brūces ar maziem pilieniem aptuveni 1 cm x 1 cm attālumā vienu no otra (pirksta gala platumā), tikai pilītei pieskaroties brūcei.<br><br>Tikai gels drīkst nonākt saskarē ar ādu. Šļirces gals nedrīkst pieskarties ādai, lai nepieļautu šļircē esošā gela piesārņošanu.  |    |
| <b>3. solis.</b> Kad brūce ir apstrādāta ar Vyjuvek, tai ir jāuzliek hidrofobs pārsējs. Pārsējs ir jāsgriež tā, lai tas būtu nedaudz lielāks par brūci, taču tas var atšķirties atkarībā no pacienta vēlmēm.<br><br>Kad Vyjuvek pilienus pārklāj hidrofobais pārsējs, brūcē izveidosies plāns vienmērīgs Vyjuvek slānis. |    |
| <b>4. solis.</b> Standarta pārsējs ir jāsgriež tā, lai tas būtu lielāks par hidrofobo pārsēju. Standarta pārsējs tiks novietots virs hidrofobā pārsēja, lai nepieļautu gela izplatīšanos uz citām ķermeņa daļām vai tuvām kontaktpersonām.                                                                               |  |

Pārsējs jāatstāj vietā aptuveni 24 stundas pēc Vyjuvek uzklāšanas. Kad Vyjuvek pārsēji ir noņemti, pacients var turpināt standarta aprūpi.

Vyjuvek lietošana vienu reizi nedēļā jāturpina, līdz brūces ir noslēgušās. Ja iepriekš ārstētas brūces atkal atveras, Vyjuvek jālieto atkārtoti. Ja brūču nav, Vyjuvek nedrīkst lietot.

### 4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Plakanšūnu karcinoma

Vyjuvek nedrīkst lietot uz brūcēm, kurām ir apstiprināta vai iespējama plakanšūnu karcinomas (PŠK) diagnoze. Taču Vyjuvek drīkst uzklāt uz citām brūcēm pacientiem, kuriem attīstās PŠK.

### Infekcijas ierosinātāju pārņemšana

Beremagēna geperpaveks nereplicējas šūnās, kā arī neintegrējas un citādi nemijiedarbojas ar dabisko DNS.

Lai gan beremagēna geperpaveku pārbauda attiecībā uz sterilitāti, ir iespējams infekcijas izraisītāju pārņemšanas risks. Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem, kuri lieto Vyjuvek, jākontrolē, vai pacientiem pēc ārstēšanas nerodas infekciju pazīmes un simptomi, un nepieciešamības gadījumā tie atbilstoši jāārstē.

Personām, kas rīkojas ar beremagēna geperpaveku vai palīdz nomainīt pārsējus, jāvalkā aizsardzības līdzekļi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Grūtnieces nedrīkst pieskarties izlietotajiem pārsējiem. Aprūpētājiem vai VAS, kuri uzklāj gelu, jāizpilda prasība nosegt brūces ar pārsējiem. Pacientiem arī jāiesaka izvairīties no pieskaršanās brūces vietām vai to kasīšanas, lai nepieļautu citu ķermeņa apvidu vai tuvu kontaktpersonu saskari ar šīm zālēm.

### Ilgtermiņa novērošana

Paredzams, ka pacienti iesaistīsies neintervences vairāku valstu pētījumā, lai novērtētu beremagēna geperpaveka ilgtermiņa drošumu reālos lietošanas apstākļos.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ar Vyjuvek nav veikti. Mijiedarbība ar lokāli lietojamām zālēm klīniskajos pētījumos nav pētīta. Citas lokāli lietojamās zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Vyjuvek.

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums Vyjuvek terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Datu, kas liecinātu, ka Vyjuvek var ietekmēt organisma spēju atbilstoši reaģēt uz dzīvām vīrusu vakcīnām, nav.

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par beremagēna geperpaveka lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vyjuvek nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai beremagēna geperpaveks izdalās mātes pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar Vyjuvek jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

### Fertilitāte

Neklīniskie vai klīniskie pētījumi, lai novērtētu beremagēna geperpaveka ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vyjuvek neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Astoņpadsmit pacienti (58 %) klīniskajā pētījumā ziņoja par vismaz vienu nevēlamu blakusparādību. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija drebuļi (9,7 %) un nieze (9,7 %).

Nevienas nevēlamās blakusparādības dēļ zāļu lietošana nebija jāpārtrauc.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ja vien nav norādīts citādi, nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz jebkāda cēloņa nevēlamo blakusparādību biežumu, kas konstatētas 31 pacientam, kurš beremagēna geperpaveku lietoja individuālā 3. fāzes randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā ar lietošanas ilguma mediānu 25 nedēļas. Informāciju par klīniskajā pētījumā iesaistīto pacientu galvenajām īpašībām skatīt 5.1. apakšpunktā.

Turpmāk tabulā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (*system organ class*; SOC), vēlamajam terminam un biežumam. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

#### 3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēmu klase<br>Vēlamais termins                               | Visas pētāmās personas<br>(N=31) |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                                  |
| Klepus                                                                 | Bieži                            |
| Rinoreja                                                               | Bieži                            |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                                  |
| Nieze                                                                  | Bieži                            |
| Eritēma                                                                | Bieži                            |
| Izsitumi                                                               | Bieži                            |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>             |                                  |
| Drebuļi                                                                | Bieži                            |

##### Pediatriskā populācija

No 31 pētāmās personas 3. fāzes pētījumā 19 (61 %) bija pediatriskā vecuma pētāmās personas (17 gadus vecas vai jaunākas), tai skaitā trīs (9,7 %) pētāmās personas bija trīs gadus vecas vai jaunākas. No 19 pediatriskā vecuma pētāmām personām astoņas bija meitenes (42 %).

Ņemot vērā zāļu identitāti, lietošanas veidu un lokāli norobežoto lietošanu, paredzams, ka nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem būs tāda pati kā pieaugušajiem.

## Imūngenitāte

Tika iegūti minimāli pierādījumi par sistēmisku vektora iedarbību pēc Vyjuvek lietošanas uz ādas. Antivielas pret vīrusa vektoru (HSV-1) un transgēno proteīnu (COL7) tika vērtētas pētāmo personu apakškopā individuālā, randomizētā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā. Pavisam 64 % novērtēto pētāmo personu (14/22) pētījuma sākumā bija anti-HSV-1 antivielas. Sešām no 8 anti-HSV-1 seronegatīvām pētāmām personām līdz 26. nedēļai pēc ārstēšanas ar Vyjuvek notika serokonversija. Starp pētāmajām personām, kurām bija pieejami atbilstoši pētījuma sākuma un pētījuma beigu seruma paraugi, 72 % (13/18) pētāmo personu, kuras līdz 26 nedēļām ilgi tika ārstētas ar Vyjuvek, tika konstatētas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*; ADA) pret COL7. Pirmajā vai atkārtotajā Vyjuvek iedarbības reizē netika novērota neitralizējoša imunitāte. Serokonversijas ietekme uz terapijas efekta saglabāšanos nav zināma, jo dati pēc 26 nedēļām nav pieejami.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9 Pārdozēšana**

Ziņojumi par Vyjuvek pārdozēšanas gadījumiem nav saņemti. Pārdozēšanas gadījumā ieteicama simptomātiska un atbalstoša ārstēšana, ja ārstējošais veselības aprūpes speciālists to uzskata par nepieciešamu.

# **5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

## **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi brūču un čūlu ārstēšanai, dzīšanu veicinoši līdzekļi, ATĶ kods: D03AX16

## Darbības mehānisms

Beremagēna geperpaveks ir gēnu terapijas līdzeklis, kura pamatā ir inženierijas ceļā iegūts, ar COL7A1 gēnu kodēts 1. tipa *herpes simplex* vīruss (HSV-1) ar defektīvu replikāciju. Tas iedarbojas uz distrofiskās bullozās epidermolīzes ģenētisko pamatcēloni. HSV-1 vektors pieder pie divpavedienu DNS vīrusu cilvēka herpes vīrusa (HHV) dzimtas. Pēc lietošanas uz ādas brūcēm beremagenēna geperpaveks var pārveidot gan keratinocītus, gan fibroblastus. Pēc beremagēna geperpaveka iekļūšanas šūnās vektora genoms izvietojas kodolā bez integrēšanās DNS un citādas nelabvēlīgas ietekmes uz saimniekorganisma šūnu DNS. Pēc nokļūšanas kodolā tiek uzsākta kodētā cilvēka COL7A1 transkripcija. Iegūtie transkripti ļauj šūnām sintezēt un izdalīt COL7 nobriedušā formā. Šīs COL7 molekulas izvietojas garos, smalkos saišķos, kas veido enkura šķiedras. Enkura šķiedras satur kopā epidermu un dermu, un tās ir būtiskas ādas integritātes uzturēšanai.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

Vyjuvek efektivitāte pētāmām personām no viena gada vecuma ar DBE un mutāciju(-ām) COL7A1 gēnā tika vērtēta randomizētā, kontrolētā pētījumā. Visām pētījumā iekļautajām pētāmajām personām bija DBE ar ģenētiski apstiprinātu(-ām) mutāciju(-ām) COL7A1 gēnā. Katrai pētāmajai personai tika izvēlētas divas līdzīgas ādas brūces, kas 26 nedēļas tika apstrādātas ar beremagēna geperpaveku vai placebo (neaktīvu gelu). Kopējā maksimālā nedēļas deva tika noteikta, pamatojoties uz vecuma kategoriju: pētāmās personas vecumā no  $\geq 6$  mēnešiem līdz  $< 3$  gadiem saņēma  $1,6 \times 10^9$  PFU/nedēļā, pētāmās personas vecumā no  $\geq 3$  gadiem līdz  $< 6$  gadiem saņēma  $2,4 \times 10^9$  PFU/nedēļā un  $\geq 6$  gadus vecas pētāmās personas saņēma  $3,2 \times 10^9$  PFU/nedēļā.

Pētījumā bija iekļauta 31 pētāmā persona (20 vīrieši un 11 sievietes), tai skaitā 30 pētāmās personas ar autosomāli recesīvu DBE un viena pētāmā persona ar autosomāli dominējošu DBE. Ar beremagēna geperpaveku ārstēto primāro brūču lielums bija diapazonā no 2 līdz 57 cm<sup>2</sup>, 74 % brūču bija < 20 cm<sup>2</sup>, un 19 % brūču izmērs bija no 20 līdz < 40 cm<sup>2</sup>. Ar placebo gelu apstrādāto brūču lielums bija no 2 līdz 52 cm<sup>2</sup>, 71 % brūču bija < 20 cm<sup>2</sup> un 26 % brūču izmērs bija no 20 līdz < 40 cm<sup>2</sup>. Lielākās ārstētās sekundārās brūces izmērs bija ≥ 130 cm<sup>2</sup>. Pētāmo personu vidējais vecums bija 17 gadi (no 1 gada līdz 44 gadiem), tai skaitā 61 % pētāmo personu bija pediatriiskā vecumā (n=19, vecumā no 1 līdz <17 gadiem) un 9,7 % pētāmo personu bija jaunākas par 3 gadiem. 64 % pētāmo personu bija baltās rases pārstāvji; 19 % bija aziāti, un pārējās bija Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji.

Efektivitāti vērtēja, pamatojoties uz brūču dzīšanas uzlabošanos, kas definēta kā pilnīga (100 %) brūču noslēgšanās pēc 24 nedēļām, kas apstiprināta divos secīgos pētījuma apmeklējumos ar 2 nedēļu starplaiku, salīdzinot īpatsvara atšķirību starp brūcēm, kas ārstētas ar beremagēna geperpaveku un brūcēm, kas ārstētas ar placebo gelu, vērtējot 22. un 24. nedēļā vai 24. un 26. nedēļā. Efektivitāti vērtēja arī pēc pilnīgas brūču noslēgšanās, kas vērtēta 8. un 10. nedēļā vai gan 10., gan 12. nedēļā, salīdzinot īpatsvara atšķirības starp brūcēm, kas ārstētas ar beremagēna geperpaveku, un brūcēm, kas ārstētas ar placebo gelu. Pilnīga brūču dzīšana tika definēta kā brūces aizvēšanās 100 % apmērā no precīzi sākotnēji izvēlēta brūces laukuma, ko norādīja kā ādas reepitelizāciju bez drenāžas, vērtējot divās secīgās vizītēs ar divu nedēļu starplaiku. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

**4. tabula. Primārais mērķa kritērijs un galvenais sekundārais mērķa kritērijs\***

| <b>Brūces noslēgšanās novērtēšanas laika punkti</b>                            | <b>Primārās ar beremagēna geperpaveku apstrādātās brūces (N=31)</b> | <b>Primārās ar placebo apstrādātās brūces (N=31)</b> | <b>Absolūtā starpība (95 % TI)</b> | <b>p vērtība</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| Primārais mērķa kritērijs: pilnīga brūču sadzīšana pēc 6 mēnešiem†‡            | 20,9 (67 %)                                                         | 6,7 (22 %)                                           | 46 (24-68 %)                       | 0,002            |
| Galvenais sekundārais mērķa kritērijs: pilnīga brūču sadzīšana pēc 3 mēnešiem‡ | 21,9 (71 %)                                                         | 6,1 (20 %)                                           | 51 (29-73 %)                       | < 0,001          |

\*Primāro un galvenos sekundāros mērķa kritērijus analizēja ārstēšanai paredzētajā populācijā. Lai ņemtu vērā trūkstošos datus, tika izmantotas kombinētas imputācijas metodes. Daļskaitļu rašanās ir saistīta ar analīzei izmantoto kombinētās imputācijas procedūru. Hipotēzes testēšana tika veikta, izmantojot precīzu *McNemar* testu.

†Primārās brūces tika novērtētas 22. un 24. nedēļā vai 24. un 26. nedēļā.

‡Primārās brūces tika novērtētas 8. un 10. nedēļā vai 10. un 12. nedēļā.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Apstiprinošā pētījumā sistēmiskā iedarbība tika vērtēta vienu reizi nedēļā klīniskā centra apmeklējumu laikā, ar validētu qPCR testu kvantitatīvi nosakot beremagēna geperpaveka genomus asins un urīna paraugos (vektora izplatīšanās). Visi pētījuma laikā savāktie asins paraugi un visi urīna paraugi, izņemot vienu, visām pētāmajām personām bija mazāki par noteikšanas/kvantifikācijas limitu, kas liecina par to, ka vektoram nav būtiskas sistēmiskas iedarbības uz pētāmajām personām.

### Klīniskā farmakokinētika un izplatīšanās

Bioloģiskās izkļiedes un vektora izplatīšanās pētījumi bija atbalstoši un liecināja, ka pēc beremagēna geperpaveka lokālas lietošanas uz ādas nenotiek sistēmiska iedarbība.



### 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumi par ietekmi uz dzīvnieku attīstību un reproduktīvo toksicitāti nav veikti.

Pētījumi, lai novērtētu beremagēna geperpaveka ietekmi uz kancerogēnēzi, mutagēnēzi vai fertilitātes traucējumiem nav veikti.

## 6 FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

#### Suspensija

Glicerīns (E422)

Nātrija hlorīds

Nātrija hidroģēnfosfāts (E339)

Kālija hlorīds (E508)

Kālija hidroģēnfosfāts (E340)

#### Gels

Hipromeloze (E464)

Trometamols

Nātrija hlorīds

Nātrija hidroģēnfosfāts (E339)

Kālija hidroģēnfosfāts (E340)

### 6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

#### Neatvērtas kastītes

2 gadi, uzglabājot saldētavā.

#### Pēc atkausēšanas

Ja saldētava nav pieejama, kastīti(-es) drīkst uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C) līdz 1 mēnesim.

Ja zāles ir uzglabātas ledusskapī, tās nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

#### Pēc samaisīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 168 stundas (7 dienas) 2–8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2–8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad samaisīšana ir notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Šļirces var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 8 stundām.

#### Samaisītu zāļu transportēšanas apstākļi

Samaisītas zāles uz lietošanas vietu jātransportē 2–8 °C temperatūrā.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

#### Neatvērtas kastītes

Uzglabāt sasaldētas –15 °C līdz –25 °C temperatūrā. Transportēt sasaldētas (< –20 °C).

Pirms atkausēšanas uzglabāt flakonus kastītē, lai pasargātu no gaismas.

#### Pēc atkausēšanas un samaisīšanas

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas un samaisīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Katrā Vyjuvek kastītē ir viens suspensijas flakons un viens gela flakons.

#### Suspensija

Iegūstamais tilpums 1 ml, kas satur  $5 \times 10^9$  PFU ciklo-olefīna kopolimēra flakonā ar termoplastiska elastomēra aizdari un zaļu vāciņu.

#### Gels

1,5 ml uzpildes tilpums atsevišķā 1. klases stikla flakonā ar brombutilelastomēra aizbāzni un zilu vāciņu.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

#### Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sagatavošanas, lietošanas un likvidēšanas laikā jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi. Rīkojoties ar Vyjuvek, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi (piemēram, cimdi, maskas un aizsargbrilles).

Veselības aprūpes speciālistes vai aprūpētājas, kuras ir grūtnieces, nedrīkst lietot Vyjuvek un nonākt tiešā saskarē ar apstrādātajām brūcēm vai jebkādu materiālu, kas ir bijis saskarē ar apstrādātajām brūcēm.

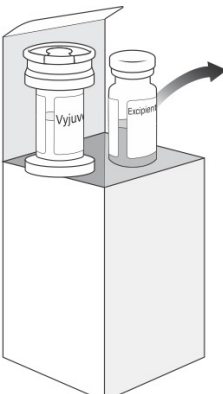
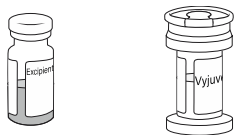
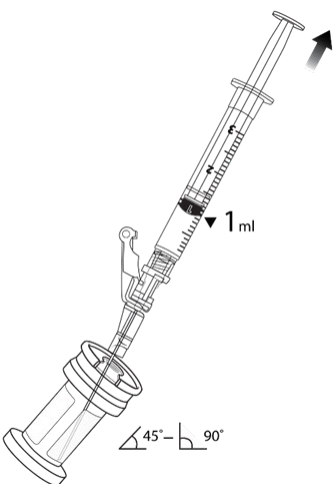
#### Sagatavošana pirms lietošanas

Lai sagatavotu Vyjuvek, veiciet turpmāk minētās darbības.

Katrā kastītē ir viens suspensijas flakons (1 ml iegūstama tilpuma, kas satur  $5 \times 10^9$  PFU) un viens palīgvielas gela flakons (1,5 ml).

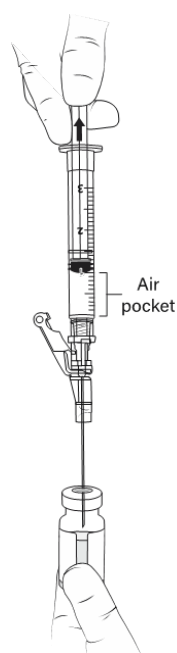
Zāļu koncentrācija pēc samaisīšanas ir  $2 \times 10^9$  PFU/ml.

**5. tabula. Sagatavošanās pirms zāļu lietošanas**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1. solis                                                                                                                                              | 2. solis                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Pirms lietošanas sasaldēti flakoni jāizņem no kastītes un jāatstāj istabas temperatūrā. <b>(1. solis)</b>.</p> <p>Kad flakoni ir atkausēti (aptuveni 30 minūtes), tos nedrīkst atkārtoti sasaldēt. <b>(2. solis)</b></p> <p>Vizuāli pārbaudiet suspensijas flakonu. Suspensija var saturēt baltas līdz pelēkbaltas daļiņas, kas ir raksturīgas zālēm. Suspensijas krāsa var būt no opalescējošas dzeltenas līdz bezkrāsainai. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt krāsas izmaiņas.</p> <p>Vizuāli pārbaudiet gela flakonu. Gels ir caurspīdīgs, bezkrāsains, viskozs gels. Neizmantojiet gelu, ja pamanāt, ka tas satur daļiņas vai ka ir izmainījusies tā krāsa.</p> <p>Uzmanīgi apvērsiet suspensijas flakonu 4–5 reizes, lai sajauktu saturu.</p> <p>Noņemiet flakoniem vāciņus un notīriet katru flakona aizbāzni ar spirta tamponu. Ļaujiet tiem nožūt.</p> |                                                                     |  <p><b>Gela flakons (pa kreisi)</b></p> <p><b>Vyjuvek suspensijas flakons (pa labi)</b></p> |
| <p>Izmantojot aseptisku metodi, ar 3 ml šļirci un adatu (piemēram, 16G vai 18G) ievielciet 1 ml atkausētās suspensijas <b>(1. solis)</b>.</p> <p>Pārnēsiet 1 ml atkausētās suspensijas atkausētā gela flakonā. <b>(2. solis)</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><b>1. solis</b></p>  <p><b>Vyjuvek suspensijas flakons</b></p> | <p><b>2. solis</b></p>  <p><b>Gela flakons</b></p>                                         |

Nenoņemot adatu no gela flakona, izvelciet adatu tā, lai tā atrastos virs šķidrums, atvelciet 1 ml gaisa (**gaisa kabatu**), lai pēc 1 ml Vyjuvek suspensijas pievienošanas izvadītu gaisu no gela flakona, un tikai pēc tam izņemiet un izmetiet šļirci un adatu.

Turpmāk šajos norādījumos flakons ar suspensijas un gela maisījumu tiks saukts par Vyjuvek flakon.



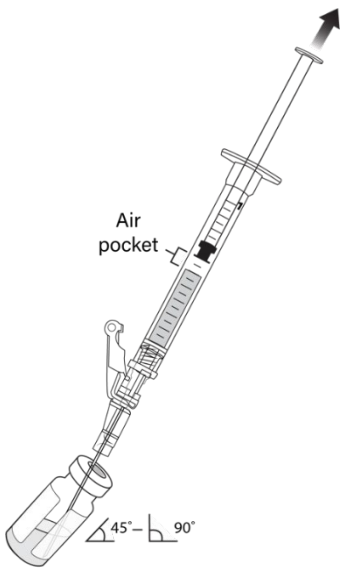
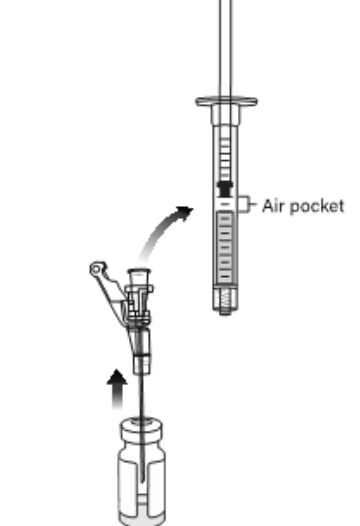
**Vyjuvek flakons**

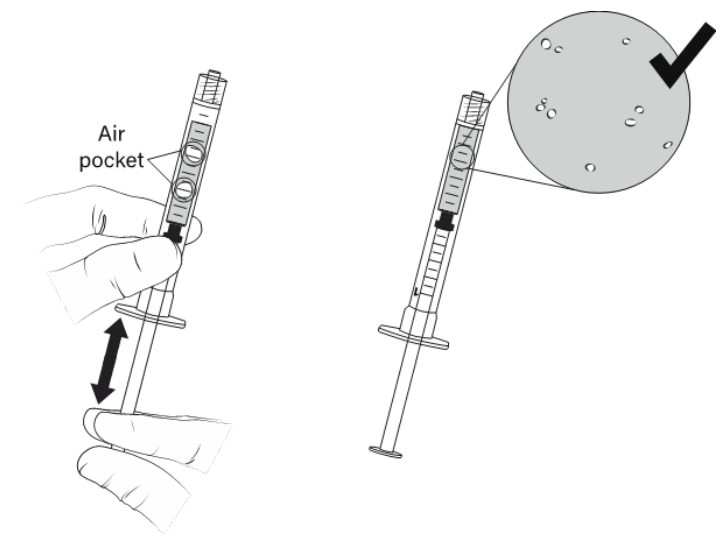
Novietojiet spirta tamponu uz gela flakona aizbāžņa un enerģiski kratiet flakonu ar roku vismaz 10 sekundes. Gelam kā palīgvielai ir jāiekļaujas suspensijā, lai izveidotos viendabīgs gels.

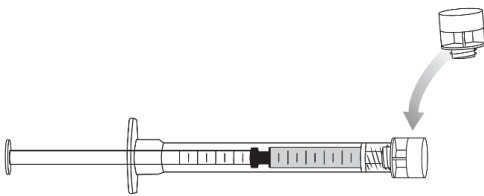
Vizuāli pārbaudiet Vyjuvek flakon. Aktīvo vielu saturošais gels var saturēt baltas vai gandrīz baltas daļiņas, kas ir raksturīgas zālēm. Samaisītu zāļu, piemēram, suspensijas, krāsa var būt no opalescējošas dzeltenas līdz bezkrāsainai. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt krāsas izmaiņas.



**Vyjuvek flakons**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1. solis                                                                           | 2. solis                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Pievienojiet jaunu adatu (piemēram, 16G vai 18G) 1 ml šļircei un lēnām atvelciet 0,5 ml Vyjuvek.</p> <p><b>(1. solis).</b> Negrieziet flakonu otrādi, lai ievilkto Vyjuvek šļircē.</p> <p>Nenoņemot adatu no flakona, paceliet adatas galu virs Vyjuvek un atvienojiet šļirci, atstājot adatu flakona aizbāznī <b>(2. solis)</b>.</p> <p>Var izveidoties <b>gaisa kabata</b>, kas ir normāla parādība.</p> |  |  |

|                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Uzmanīgi virziet virzuli uz augšu un uz leju, lai likvidētu gaisa kabatu.</p> <p>NEKRATIET šļirci, lai likvidētu gaisa kabatu.</p> <p>Var palikt nelieli burbuļi, tas ir normāli.</p> |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                       |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Uzlieciet šļircei vāciņu un nolieciet to malā.</p> |  |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

Paņemiet nākamo 1 ml šļirci un pievienojiet to gela flakona aizbāznī esošajai adatai un atvelciet 0,5 ml Vyjuvek, likvidējiet gaisa kabatu un uzlieciet šļircei vāciņu. Iegūstamais tilpums ir 2,0 ml ( $4 \times 10^9$  PFU).

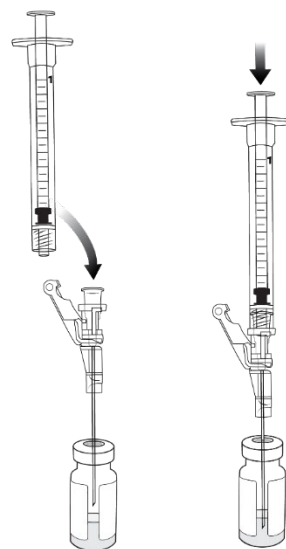
Atkārtojiet pēc vajadzības, ņemot vērā ieteikto devu.

Marķējiet šļirci, norādot uz tās pacienta ID, zāļu nosaukumu, sērijas numuru, derīguma termiņu un uzglabāšanas nosacījumus. Izvairieties no ievadīšanai nepieciešamo šļirces marķējumu nosegšanas.

Ievietojiet ar vāciņiem noslēgtās Vyjuvek šļirces noslēdzamā plastmasas maisiņā.

Marķējiet plastmasas maisiņu, norādot uz tā pacienta ID, zāļu nosaukumu, sērijas numuru, derīguma termiņu un uzglabāšanas nosacījumus.

Vienā nedēļā drīkst izlietot ne vairāk kā 2 ml (četras 0,5 ml šļirces), jo šī ir maksimālā nedēļas deva.



Noslēdzamo plastmasas maisiņu ar Vyjuvek šļircēm ievietojiet piemērotā izolētā terciārā konteinerā (“ārējā konteinerā”), lai uzturētu transportēšanai piemērotu temperatūru no 2 °C līdz 8 °C un pasargātu no gaismas.

Transportēšanas laikā ārējam konteineram jābūt pilnībā noslēgtam.

Ārējo konteineru, kas paredzēts sagatavotu Vyjuvek šļirču transportēšanai, atveriet tikai zāļu lietošanas vietā.

#### Saņemšana un uzglabāšana lietošanas vietā

Pēc saņemšanas uzglabājiet ārējo konteineru istabas temperatūrā drošā vietā, kas ir tīra, bērniem nepieejama un bez potenciāla piesārņojuma.

Ārējo konteineru drīkst atvērt tikai par zāļu lietošanu atbildīgā persona.

Par zāļu lietošanu atbildīgajai personai pirms lietošanas jāpārbauda, vai ārējais konteiners ir neskarts un nav noplūdes pazīmju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Pasākumi, kas jāveic nejaušas saskares gadījumā

Nejaušas saskares gadījumā jāievēro vietējie norādījumi attiecībā uz farmaceitiskajiem atkritumiem.

Visas virsmas, kas var būt saskārušās ar beremagēna geperpaveku, ir jānotīra, un visas virsmas, uz kurām ir nokļuvušas zāles, ir jādezinficē ar virucīdisku līdzekli, piemēram, 70 % izopropilspirtu, 6 %

ūdeņraža peroksīdu vai < 0,4 % amonija hlorīdu.

Ja zāles nejauši nokļūst acīs vai uz gļotādām, jāskalo ar tīru ūdeni vismaz 5 minūtes.

Ja ir bijusi saskare ar veselu ādu vai notikusi saduršanās ar adatu, skartā vieta rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni un/vai jānotīra ar dezinfekcijas līdzekli.

#### Piesardzības pasākumi, likvidējot zāles

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli (piemēram, flakons, šļirce, adata, tīrīšanas materiāli), kas varētu būt nonākuši saskarē ar Vyjuvek, jāiznīcina saskaņā ar vietējiem norādījumiem par farmaceitiskajiem atkritumiem.

Pārsēji ir jādezinficē ar virucīdisku līdzekli, piemēram, 70 % izopropilspirtu, 6 % ūdeņraža peroksīdu vai < 0,4 % amonija hlorīdu, un jāizmet atsevišķā noslēgtā plastmasas maisā sadzīves atkritumos vai atbilstoši vietējām prasībām.

## **7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/1918/001

## **9 PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

## **10 TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**



**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos tālākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
  - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Vyjuvek laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetento iestādi ir jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots Vyjuvek, visiem veselības aprūpes speciālistiem (farmaceitiem, zāles nozīmējošiem ārstiem un/vai medmāsām) un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu nozīmēt vai lietot Vyjuvek, vai pārraudzīt Vyjuvek lietošanu, ir izsniegta šādas izglītojošo materiālu paketes, kuru mērķis ir akcentēt būtisku, ar Vyjuvek lietošanu, iespējams, saistītu risku. Šīs materiālu paketes tiks tulkotas vietējā valodā, lai nodrošinātu, ka visi lietotāji izprot ierosinātos riska mazināšanas pasākumus.

#### **VAS izglītojošo materiālu sastāvā ir**

- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem,
- Vyjuvek devas sagatavošanas videomateriāls,
- Vyjuvek lietošanas videomateriāls.

#### **Pacienta/aprūpētāja izglītojošo materiālu sastāvā ir**

- rokasgrāmata pacientiem un aprūpētājiem,
- Vyjuvek lietošanas videomateriāls.

#### **Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem**

Rokasgrāmatā tiks izskaidroti turpmāk minētie aspekti.

##### *Sagatavošana un lietošana*

- Apmācība par to, kā sagatavot un lietot Vyjuvek, arī QR kods ar piekļuvi sagatavošanas un lietošanas videomateriālam.
- Iespēja veselības aprūpes speciālistam pasūtīt demonstrācijas komplektu, lai atvieglotu veselības aprūpes speciālistu, pacientu vai aprūpētāju apmācību.

##### *Uzglabāšana un transportēšana*

- Piemēroti uzglabāšanas apstākļi pirms un pēc Vyjuvek samaisīšanas un rīkošanās ar zālēm.
- Prasības sagatavoto šļirču transportēšanai līdz lietošanas vietai (tai skaitā temperatūras un laika skalas uzraudzība).

##### *Lietošanas mērķi un pacienta/aprūpētāja konsultēšana*

- Atbilstošs dozēšanas un ārstēšanas plāns.
- Detalizēta informācija par apstrādāto brūču pārsējiem.
- Pasākumi, kas jāapsver, lai novērstu turpmāku nejaušu saskari.
- Darbības, kas jāveic nejaušas saskares gadījumā un ārkārtas situācijā.
- Atbilstoša bioloģisko atkritumu apsaimniekošana.
- Veselības aprūpes speciālistam ir jāizsniedz un ar pacientu/aprūpētāju jāpārrunā pacienta un aprūpētāja rokasgrāmata.
- Veselības aprūpes speciālistiem jānodrošina pacienti piedalīties ilgtermiņa pētījumā PASS-01.

##### *Lietošana mājās apstākļos*

- Prasības zāļu lietošanai mājās apstākļos, tai skaitā zāļu pieejamība un savlaicīga lietošana.
- Gadījumā, ja zāles tiek lietotas mājās apstākļos, ārstam, kurš nozīmē zāles, ir jāizstrādā ārstēšanas plāns, norādot atbilstošu devu, brūces, kas jāārstē vispirms, un brūces, kas jāārstē vēlāk.
- Pacienta piemērotība situācijai, kad zāles mājās apstākļos lieto veselības aprūpes speciālists:
  - tā veselības aprūpes speciālista apmācība, kurš lieto zāles mājās apstākļos;
  - pacienta un aprūpētāja izglītošana/konsultēšana par zāļu lietošanu mājās apstākļos un pacienta un aprūpētāja rokasgrāmatas apspriešana un izsniegšana.
- Pacienta piemērotība situācijai, kad zāles mājās apstākļos lieto aprūpētājs vai pacients:
  - prasība, ka pacientam/aprūpētājam Vyjuvek vismaz vienu reizi jālieto veselības aprūpes speciālista uzraudzībā veselības aprūpes iestādē (vai tik reizi, cik nepieciešams, lai pareizi izpildītu visas darbības).

## Rokasgrāmata pacientiem un aprūpētājiem

Rokasgrāmatā tiks izskaidroti turpmāk minētie aspekti.

- Lietošanas mācību videomateriāls (QR kods ar piekļuvi lietošanas videomateriālam).
- Vyjuvek lietošana.
- Pasākumi, kas jāapsver, lai novērstu nejaušu saskari.
- Darbības, kas jāveic nejaušas saskares gadījumā un ārkārtas situācijā.
- Detalizēta informācija par ārstēto brūču pārsējiem, tai skaitā brūces pārsēju nomaiņu un izmešanu.
- Atbilstoša bioloģisko atkritumu apsaimniekošana.
- Mudinājums pacientam piedalīties ilgtermiņa pētījumā PASS-01.

### *Lietošana mājas apstākļos*

- Prasības zāļu lietošanai mājas apstākļos, tai skaitā zāļu pieejamība un savlaicīga lietošana.
- Prasības sagatavoto šļirču transportēšanai līdz lietošanas vietai (tai skaitā uzglabāšanas apstākļi un termiņi).
- Piemēroti Vyjuvek uzglabāšanas apstākļi un rīkošanās ar zālēm.
- Ja zāles mājas apstākļos lieto aprūpētājs vai pacients, ir noteikta prasība, ka pacientam/aprūpētajam Vyjuvek vismaz vienu reizi jālieto veselības aprūpes speciālista uzraudzībā veselības aprūpes iestādē (vai tik reizi, cik nepieciešams, lai pareizi izpildītu visas darbības).
- Ārstējošais ārsts ir izstrādājis ārstēšanas plānu, norādot atbilstošu devu un brūces, kuras jāārstē vispirms un kuras jāārstē vēlāk.

### **Vyjuvek devas sagatavošanas videomateriāls**

Videomateriālā tiks izskaidroti visi soļi, kas nepieciešami zāļu samaisīšanai un Vyjuvek šļirču sagatavošanai lietošanai, kā arī sagatavoto šļirču transportēšanas līdz lietošanas vietai nosacījumi saskaņā ar ES spēkā esošo zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju.

### **Vyjuvek lietošanas videomateriāls**

Videomateriālā tiks izskaidroti visi lietošanas soļi, kā arī tiks sniegta informācija par brūču pārsējiem un atkritumu iznīcināšanu saskaņā ar ES spēkā esošo zāļu aprakstu, lietošanas instrukciju un valsts pamatnostādņēm par ģenētiski modificētu un bioloģisku materiālu.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

| Apraksts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Izpildes termiņš                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai sīkāk raksturotu Vyjuvek ilgtermiņa drošumu pacientiem ar distrofisko bullozo epidermolīzi un mutāciju(-ām) VII tipa kolagēna 1. alfa ķēdes (COL7A1) gēnā, tai skaitā pacientiem līdz 6 mēnešu vecumam, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic prospektīvs, neintervences, daudzu valstu pētījums pacientiem, kuri ar Vyjuvek tiek ārstēti reālos klīniskos apstākļos, un jāiesniedz tā rezultāti. | Gala ziņojums:<br>2034. gada<br>31. decembris |

**III PIELIKUMS**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS**  
**INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyjuvek  $5 \times 10^9$  plakus veidojošās vienības/ml suspensija un gels gela pagatavošanai  
*beremageni geperpavecum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 1 ml iegūstama suspensijas tilpuma, kas satur  $5 \times 10^9$  plakus veidojošās vienības (PFU) beremagēna geperpaveka.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas suspensijā: E422, nātrijs hlorīds, E339, E508, E340.

Palīgvielas gelā: E464, trometamols, nātrijs hlorīds, E339 un E340.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija un gels gela pagatavošanai

1 suspensijas flakons, 1 ml

1 flakons ar 1,5 ml palīgvielas gela

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanai uz ādas.

Pirms lietošanas jāatkausē. Pirms lietošanas suspensija ir jāsamaisa ar gelu.

Jāiekļauj QR kods

Lai iegūtu plašāku informāciju, skenējiet QR kodu vai apmeklējiet: <http://ema.krystallabel.com/>

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt sasaldētu –15 °C līdz –25 °C temperatūrā.

Pirms atkausēšanas uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 1 mēnesis atdzesēts (no 2 °C līdz 8 °C). Atkausēšanas datums  
\_/\_/\_.

Pēc atkausēšanas nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Iznīcināt saskaņā ar vietējām vadlīnijām par farmaceitiskajiem atkritumiem.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskylaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/1918/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS —DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE (SUSPENSĪJA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Vyjuvek  $5 \times 10^9$  PFU/ml suspensija gela pagatavošanai  
*beremageni geperpavecum*  
Lietošanai uz ādas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas jāsamaisa ar gelu.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 ml

**6. CITA**

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>FLAKONA ETIĶETE (GELS)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)</b> |
|---------------------------------------------------|

Gels Vyjuvek pagatavošanai  
Lietošanai uz ādas

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

Jāsamaisa ar suspensiju

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

1,5 ml

|                |
|----------------|
| <b>6. CITA</b> |
|----------------|

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija pacientam vai aprūpētājam**

### **Vyjuvek 5×10<sup>9</sup> plakus veidojošas vienības/ml suspensija un gels gela pagatavošanai** *beremageni geperpavecum*

- ▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Ja esat pacients, kurš saņems Vyjuvek, aprūpētājs tad, ja šajā lietošanas instrukcijā ir norādīts “Jūs”, tas attiecas uz Jūsu aprūpējamo personu, ja vien nav norādīts citādi.

#### **Pirms zāļu lietošanu uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Vyjuvek un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vyjuvek lietošanas
3. Kā tiek lietots Vyjuvek
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vyjuvek
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Vyjuvek un kādam nolūkam tās lieto**

Vyjuvek ir modificēts vīrusu gēnu terapijas līdzeklis. Tas satur aktīvo vielu beremagēna geperpaveku — ģenētiski modificētu vīrusu, kas kodē cilvēka COL7 proteīnu.

Vyjuvek lieto, lai ārstētu brūces pacientiem ar retu ģenētisku slimību, ko sauc par distrofisko bullozo epidermolīzi (DBE) ar mutāciju(-ām) VII tipa kolagēna 1. alfa ķēdes (COL7A1) gēnā. Šī slimība skar galvenokārt ādu. Šīs zāles var lietot no dzimšanas brīža. DBE izraisa bojāts gēns, kas ietekmē ādas slāņus savienojošā COL7 proteīna sintēzi. Ja šī proteīna trūkst vai tas nedarbojas pilnvērtīgi, ādas slāņi nesavienojas pareizi. Tā rezultātā āda ir ļoti trausla un ir iespējama pūslīšu veidošanās.

Vyjuvek ir modificēts tā, lai vīruss saturētu pacientiem ar DBE konstatētā defektīvā gēna funkcionējošas kopijas. Ar šīm zālēm šīs gēna funkcionējošās kopijas tiek ievadītas brūces šūnās, lai veicinātu ādas sadzīšanu. Šo zāļu sastāvā esošais modificētais vīruss un ģenētiskais materiāls neizmaina Jūsu DNS.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Vyjuvek lietošanas**

#### **Jums nedrīkst lietot Vyjuvek šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret beremagēna geperpaveku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Jūs lietojat vai Jums lieto Vyjuvek, ja Jums ir ādas vēža veids, ko sauc par plakanšūnu karcinomu. Vyjuvek nedrīkst lietot uz brūcēm, kurām ir apstiprināta plakanšūnu karcinomas diagnoze vai ir aizdomas par to. Taču cilvēkiem, kuriem attīstās plakanšūnu

karcinoma, Vyjuvek var lietot uz ādas brūcēm, kurām nav apstiprināta vai iespējama plakanšūnu karcinomas diagnoze.

### Nejauša saskare ar Vyjuvek

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Lai gan tās neintegrēsies Jūsu DNS, jāizvairās no citu apvidu, kuros nav ādas brūču, nejaušas saskares ar šīm zālēm.

Jums un/vai Jūsu ārstam vai medmāsai:

- jāizvairās no tiešas saskares ar apstrādātajām brūcēm (piemēram, pieskaršanās vai kasīšanas) un apstrādāto brūču pārsējiem aptuveni 24 stundas pēc ārstēšanas.
- Lietojot Vyjuvek un palīdzot mainīt brūču pārsējus, un izmetot tos (piemēram, cimdus), ārstam vai medmāsai un aprūpētājam ir jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi (piemēram, cimdi, maska, aizsargbrilles), skatīt 3. punktu "Kā lietot Vyjuvek".

### Ilgtermiņa novērošana

Pacienti, kuri lieto šīs zāles, drīkst piedalīties pētījumā, kurā tiek vērtēts šo zāļu drošums ilgtermiņā. Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu par šo pētījumu un to, kā Jūs varat piedalīties.

### **Citas zāles un Vyjuvek**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nav informācijas par to, kā Vyjuvek varētu reaģēt ar citām zālēm, kas uzklātas uz Jūsu brūcēm. Neuzklājiet citas zāles uz brūcēm kopā ar Vyjuvek. Kad Vyjuvek ir iztīrīts no brūcēm, var atsākt ierasto aprūpi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu kopā ar citām zālēm, jautājiet ārstam vai medmāsai.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas ar Vyjuvek vai rīkošanās ar Vyjuvek konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Šo zāļu ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Vyjuvek nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Vyjuvek iedarbība sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pētīta. Nav zināms, vai tas nokļūst mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, ir svarīgi informēt ārstu vai medmāsu. Viņi palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti, vai arī pārtraukt Vyjuvek lietošanu, ņemot vērā ieguvumu, ko bērnam dod barošana ar krūti, un Vyjuvek nodrošināto ieguvumu Jums.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Paredzams, ka Vyjuvek maz ietekmēs vai neietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **3. Kā tiek lietots Vyjuvek**

Vyjuvek ir paredzētas tikai lietošanai uz ādas brūcēm. Vyjuvek lieto ārsts vai medmāsa vienu reizi nedēļā vai nu klīnikā, vai mājās. Ja ārsts vai medmāsa to uzskata par piemērotu, pēc pienācīgas apmācības zāles varat lietot arī Jūs vai Jūsu aprūpētājs.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai medmāsai.

Maksimālā ieteicamā Vyjuvek nedēļas deva bērniem līdz 3 gadu vecumam ir līdz 1 ml ( $2 \times 10^9$  PFU).

Maksimālā ieteicamā Vyjuvek nedēļas deva pieaugušajiem un bērniem no 3 gadu vecuma ir līdz 2 ml ( $4 \times 10^9$  PFU).

| Brūces laukums (cm <sup>2</sup> )* | Tilpums (ml)      |
|------------------------------------|-------------------|
| < 20                               | < 0,2             |
| no 20 līdz < 40                    | no 0,2 līdz < 0,4 |
| no 40 līdz 60                      | no 0,4 līdz < 0,6 |
| no 60 līdz < 200                   | no 0,6 līdz < 2   |

PFU - plakus veidojošās vienības

\*Vyjuvek jāuzklāj izvēlētajai brūcei, izvietojot mazus pilienus aptuveni 1 cm x 1 cm attālumā vienu no otra (pirksta gala platums).

Katrā ārstēšanas apmeklējuma reizē var nebūt iespējams apstrādāt visas brūces. Vyjuvek jāklāj uz brūcēm, līdz tās noslēdzas, un tikai tad var izvēlēties jaunu(-as) brūci(-es) ārstēšanai. Ja iepriekš ārstētas brūces atkal atveras, to iknedēļas ārstēšana ir jānosaka par prioritāti. Ja brūču nav, Vyjuvek nedrīkst lietot.

#### Kā lietot Vyjuvek

Farmaceits Jums sagatavos Vyjuvek. Vyjuvek Jums tiks piegādāts šļircēs ar uzliktiem vāciņiem. Pārliecinieties, ka Jums ir nepieciešamais skaits šļirču atbilstoši Jums ieteiktajai devai.

#### *Brūču sagatavošana*

Pirms Vyjuvek lietošanas brūces ir uzmanīgi jānotīra.

- Uzmanīgi notīriet visas brūces apvidū esošās zāles un ziedes.
- Neizmantojiet produktus, kas var saturēt pretvīrusu līdzekļus. Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas, ko lietojat, nesatur šos līdzekļus, jautāiet ārstam vai medmāsai.

#### *Šļircēs sagatavošana*

Vyjuvek šļircēs no aptiekas tiks izsniegtas plastmasas maisiņā, kas ievietots piemērotā izolētā konteinerī transportēšanai uz lietošanas vietu (piemēram, uz klīniku vai mājām) (skatīt 5. punktu "Kā uzglabāt Vyjuvek").

Pēc izolētā konteineru saņemšanas Jums tas jāuzglabā istabas temperatūrā drošā vietā, kas ir tīra un kurā nav iespējama piesārņojuma.

- Konteineru drīkst atvērt tikai par zāļu lietošanu atbildīgā persona.
- Par zāļu lietošanu atbildīgajai personai pirms lietošanas jāpārbauda, vai konteiners ir neskarts un vai nav nekādu noplūdes pazīmju.

Grūtnieces nedrīkst sagatavot un lietot Vyjuvek un viņām jāizvairās no tiešas saskares ar ādu, kurai ir uzklātas zāles, vai ar pārsējiem, kas ir bijuši saskarē ar zālēm.

Rīkojoties ar Vyjuvek, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi, piemēram, cimdī, maska un aizsargbrilles.

Pārliecinieties, ka šļirce ir gatava.

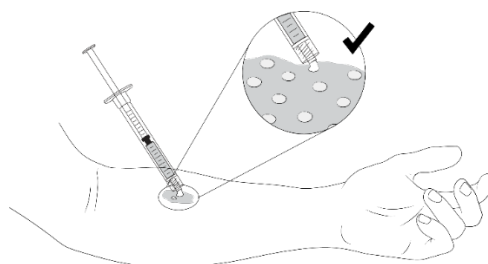
- Katrai jaunai šļircei pirms pirmās lietošanas reizes vispirms viegli pavelciet šļirces virzuli uz leju, pēc tam uzmanīgi stumiet virzuli uz augšu virzienā uz šļirces galu.
- Šļircēs galā ir jāizveidojas nelielam Vyjuvek pilienam.

Uzklājiēt Vyjuvek izvēlētajai brūcei ar maziem pilieniem, kas izvietoti apmēram 1 cm × 1 cm attālumā viens no otra (pirksta gala platums), raugoties, lai brūcei pieskaras tikai Vyjuvek pilienš.

Šļircēs gals nedrīkst pieskarties ādai, lai nepieļautu šļircē esošā gela piesārņošanu.

Iegūtajam pilienu rakstam jābūt aptuveni līdzīgam režģim.

Lietotais Vyjuvek daudzums var mainīties, brūcei samazinoties vai palielinoties.



Kad Vyjuvek ir uzklāts uz brūces, pārsedziet brūci ar neabsorbējošu, ūdeni atgrūdošu pārsēju (pārsēju, kas neabsorbēs Vyjuvek). Pārsējs ir jāpiegriež tā, lai tā izmērs būtu nedaudz lielāks par brūci, taču Jūs varat izvēlēties arī citu izmēru.

Kad Vyjuvek pilieni ir pārklāti ar ūdeni atgrūdošu pārsēju, brūcē veidojas plāns, vienmērīgs Vyjuvek slānis.



Brūču standarta aprūpes pārsējs jānogriež lielāks par neabsorbējošo, ūdeni atgrūdošo pārsēju. Nosedziet neabsorbējošo pārsēju ar standarta pārsēju.



Atstājiēt pārsēju aptuveni 24 stundas pēc ārstēšanas.

Izvairieties no pieskaršanās ārstēto brūču zonām un pārsējiem un no to kasīšanas.

Pēc Vyjuvek pārsēja nomaiņas var atsākties Jūsu ierastā aprūpe.

*Pasākumi, kas jāveic nejaušas saskares gadījumā*

Nejaušas saskares gadījumā (piemēram, zālēm nokļūstot acīs vai uz gļotādām) skalojiēt skartās vietas ar tīru ūdeni vismaz 5 minūtes.

Ja notikusi saskare ar veselu ādu, skarto zonu rūpīgi nomazgājiēt ar ziepēm un ūdeni, un/vai notīriēt ar dezinfekcijas līdzekli.

Visas darba virsmas, kas var būt saskārušās ar beremagēna geperpaveku, ir jānotīra, un visas virsmas, kas saskārušās ar zālēm, ir jādezinficē ar virucīdisku līdzekli, piemēram, balinātāju.

## Šļirces likvidēšana

Jebkura izlietota vai neizmantota Vyjuvek šļirce vai materiāli, kas varētu būt nonākuši saskarē ar Vyjuvek (piemēram, cimdi), jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par farmaceitiskajiem atkritumiem.

## Brūču pārsēju mainīšana un likvidēšana

Cilvēkiem, kuri maina (vai palīdz mainīt) Vyjuvek brūču pārsējus un iznīcina tos, jāvalkā aizsargcimdi.

Visi pārsēji, kas varētu būt nonākuši saskarē ar Vyjuvek, jādezinficē ar pretvīrusu līdzekli, piemēram, balinātāju. Dezinficētos pārsējus var izmest atsevišķā noslēgtā plastmasas maisiņā sadzīves atkritumos vai saskaņā ar vietējām prasībām.

Ja pēc šīs lietošanas instrukcijas izlasīšanas Jums rodas jautājumi, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

## Cik ilgi jums jālieto Vyjuvek?

Jums jāturpina lietot zāles vienu reizi nedēļā, līdz brūces ir noslēgušās. Ja iepriekš ārstētas brūces atkal atveras, zāles tiks lietotas atkārtoti. Katrā ārstēšanas reizē Vyjuvek var nebūt iespējams uzklāt uz visām brūcēm. Ja Jums nav brūču, Jūs nedrīkstat saņemt ārstēšanu ar Vyjuvek.

## **Ja esat lietojis Vyjuvek vairāk nekā noteikts**

Klīniskā pieredze par Vyjuvek pārdozēšanu ir ierobežota. Pārdozēšanas gadījumā ārsts vai medmāsa nepieciešamības gadījumā ārstēs simptomus.

## **Ja esat izlaidis Vyjuvek devu**

Ja deva ir izlaista, Vyjuvek jālieto pēc iespējas ātrāk un jāturpina terapija vienu reizi nedēļā. Ārstēšanu nav ieteicams pārtraukt bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu vai medmāsu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajā pētījumā, bija šādas:

### Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ādas nieze
- Drebuļi
- Ādas apsārtums
- Izsitumi uz ādas
- Klepus
- Iesnas

## **Ziņošana par blakusparādībām**

**Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.** Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikums](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.



## 5. Kā uzglabāt Vyjuvek

Jūs zāles saņemsiet šļircēs ar uzliktiem vāciņiem noslēdzamā plastmasas maisiņā, transportēšanai piemērotā izolētā konteinerā (“ārējā konteinerā”). Uzglabājiet šīs zāles, kā ieteicis farmaceits.

Uzglabājiet šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Jūsu farmaceits ir atbildīgs par zāļu pareizu uzglabāšanu. Jūsu farmaceitam ir sniegta šāda informācija.

Uzglabāt sasaldētas  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  līdz  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūrā.

Pirms atkausēšanas uzglabāt flakonus kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atkausēšanas kastīti(-es) drīkst uzglabāt ledusskapī ( $2\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūrā) ne ilgāk kā vienu mēnesi.

Pēc samaisīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 168 stundas (7 dienas)  $2\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas  $2\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūrā, izņemot gadījumus, kad samaisīšana ir notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Šļircēs drīkst atstāt istabas temperatūrā līdz 8 stundām.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām. Šļircu krāsa var būt dažāda – no opalescējošas dzeltenas līdz bezkrāsainai. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas krāsas izmaiņas.

Ja Jums rodas kādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai medmāsai.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Vyjuvek satur

- Aktīvā viela ir beremagēna geperpaveks. Viens flakons satur  $5 \times 10^9$  PFU beremagēna geperpaveka suspensijas 1 ml.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - Suspensija: glicerīns (E422), nātrijs hlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāts (E339), kālijs hlorīds (E508), kālijs hidroģēnfosfāts (E340).
  - Gels: hipromeloze (E464), trometamols, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāts (E339), kālijs hidroģēnfosfāts (E340).

### Vyjuvek ārējais izskats un iepakojums

Vyjuvek  $5 \times 10^9$  PFU/ml ir suspensija un gels gela pagatavošanai.

#### Suspensija

Opalescējoša dzeltena līdz bezkrāsaina suspensija pēc atkausēšanas no saldēta stāvokļa. Tā tiek piegādāta ciklo-olefīna kopolimēra flakonā ar termoplastiska elastomēra aizbāzni un zaļu vāciņu. Flakonā ir 1 ml suspensijas.

#### Gels

Dzidsrs, viskozs gels pēc atkausēšanas no saldēta stāvokļa. To piegādā 1. klases stikla flakonā ar brombutila elastomēra aizbāzni un zilu vāciņu. Flakonā ir 1,5 ml gela.

Katrā kastītē ir viens suspensijas flakons un viens gela flakons.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

## **Ražotājs**

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

## **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

## **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu> Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Sīkāka informācija par šo zāļu lietošanu ir pieejama arī, ar viedtālruni skenējot zemāk vai uz kastītes norādīto QR kodu

Tā pati informācija ir pieejama arī šādā URL: <http://ema.krystallabel.com/>  
Jaiekļauj QR kods

---

## **Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem (VAS):**

Pirms lietošanas skatīt zāļu aprakstu (ZA).

### Vyjuvek sagatavošana un lietošana

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Sagatavošanas, lietošanas un likvidēšanas laikā jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi. Rīkojoties ar Vyjuvek, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi (piemēram, cimdi, maskas un aizsargbrilles).

Veselības aprūpes speciālistes vai aprūpētājas, kuras ir grūtnieces, nedrīkst lietot Vyjuvek un nonākt tiešā saskarē ar apstrādātajām brūcēm vai jebkādu materiālu, kas ir bijis saskarē ar apstrādātajām brūcēm.

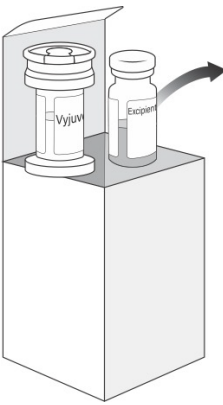
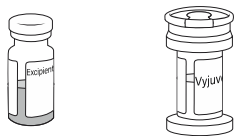
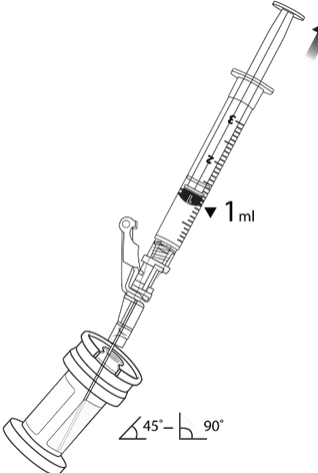
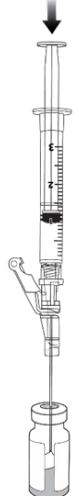
### Sagatavošana pirms lietošanas

Lai sagatavotu Vyjuvek, veiciet turpmāk minētās darbības.

Katrā kastītē ir viens suspensijas flakons (1 ml) un viens gela flakons (1,5 ml)

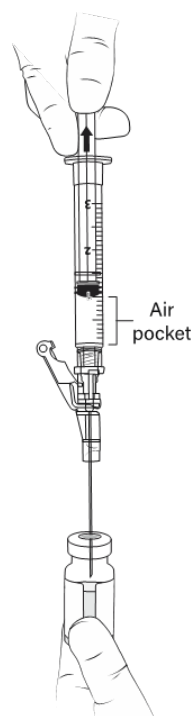
Zāļu koncentrācija pēc samaisīšanas ir  $2 \times 10^9$  PFU/ml.

# 1. tabula. Sagatavošana pirms lietošanas

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1. solis                                                                                                                       | 2. solis                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Pirms lietošanas sasaldēti flakoni jāizņem no kastītes un jāatstāj istabas temperatūrā. <b>(1. solis)</b>.</p> <p>Kad flakoni ir atkausēti (aptuveni 30 minūtes), tos nedrīkst atkārtoti sasaldēt. <b>(2. solis)</b></p> <p>Vizuāli pārbaudiet suspensijas flakonu. Suspensija var saturēt baltas līdz pelēkbaltas daļiņas, kas ir raksturīgas zālēm.</p> <p>Suspensijas krāsa var būt no opalescējošas dzeltenas līdz bezkrāsainai. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt sīkas daļiņas vai krāsas izmaiņas.</p> <p>Vizuāli pārbaudiet gela flakonu. Gels ir caurspīdīgs, bezkrāsains, viskozs gels. Neizmantojiet gelu, ja pamanāt, ka tas satur daļiņas vai ka ir izmainījusies tā krāsa.</p> <p>Uzmanīgi apvēršiet suspensijas flakonu 4–5 reizes, lai sajauktu saturu.</p> <p>Noņemiet flakoniem vāciņus un notīriet katru flakona aizbāzni ar spirta tamponu. Ļaujiet tiem nožūt.</p> |                                              |  <p><b>Gela flakons (pa kreisi)</b></p> <p><b>Vyjuvek suspensijas flakons (pa labi)</b></p> |
| <p>Izmantojot aseptisku metodi, ar 3 ml šļirci un adatu (piemēram, 16G vai 18G) ievelciet 1 ml atkausētās suspensijas <b>(1. solis)</b>.</p> <p>Ievadiet 1 ml atkausētās suspensijas atkausētā gela flakonā. <b>(2. solis)</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  <p><b>Vyjuvek suspensijas flakons</b></p> |  <p><b>Gela flakons</b></p>                                                                |

Nenoņemot adatu no gela flakona, izvelciet adatu tā, lai tā atrastos virs šķidruma, atvelciet 1 ml gaisa (**gaisa kabatu**), lai pēc 1 ml Vyjuvek suspensijas pievienošanas izvadītu gaisu no gela flakona, un tikai pēc tam izņemiet un izmetiet šļirci un adatu.

Turpmāk šajos norādījumos flakons ar suspensijas un gela maisījumu tiks saukts par Vyjuvek flakonu.



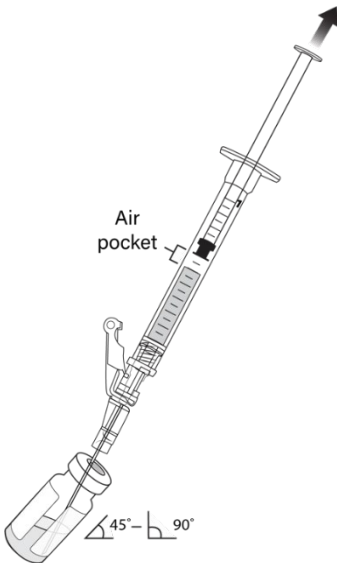
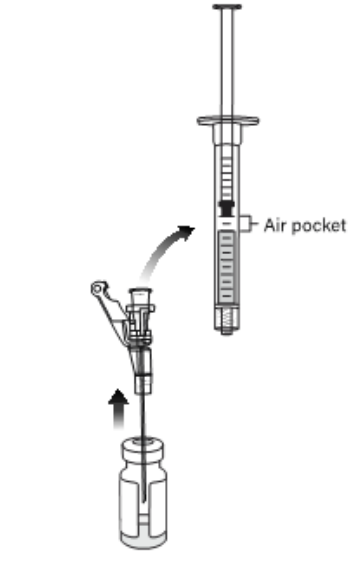
**Vyjuvek flakons**

Novietojiet spirta tamponu uz gela flakona aizbāžņa un enerģiski kratiet flakonu ar roku vismaz 10 sekundes. Gelam kā palīgvielai ir jāiekļaujas suspensijā, lai izveidotos viendabīgs gels.

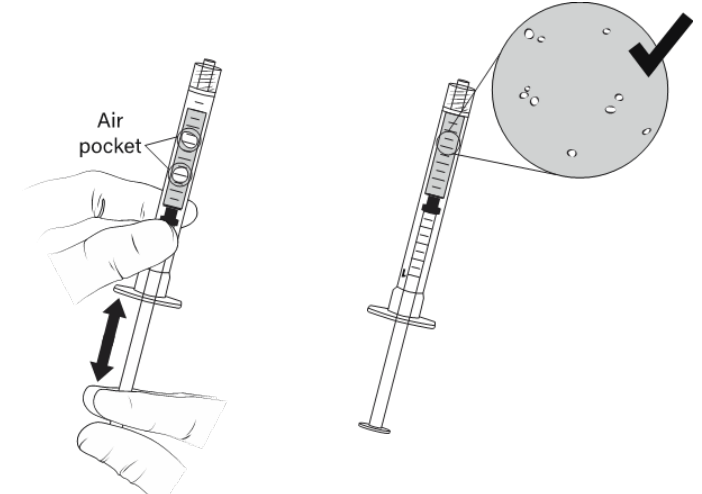
Vizuāli pārbaudiet Vyjuvek flakonu. Aktīvo vielu saturošais gels var saturēt baltas vai gandrīz baltas daļiņas, kas ir raksturīgas zālēm. Samaisītu zāļu, piemēram, suspensijas, krāsa var būt no opalescējošas dzeltenas līdz bezkrāsainai. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt sīkas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

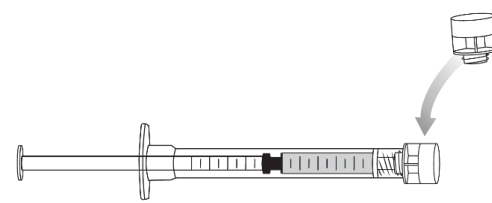


**Vyjuvek flakons**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                           |                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Pievienojiet jaunu adatu (piemēram, 16G vai 18G) 1 ml šļircei un lēnām atvelciet 0,5 ml Vyjuvek.</p> <p><b>(1. solis).</b> Negrieziet flakonu otrādi, lai ievilkto Vyjuvek šļircē.</p> <p>Nenoņemot adatu no flakona, paceliet adatas galu virs Vyjuvek un atvienojiet šļirci, atstājot adatu flakona aizbāznī <b>(2. solis)</b>.</p> <p>Var izveidoties <b>gaisa kabata</b>, kas ir normāla parādība.</p> | <p><b>1. solis</b></p>  | <p><b>2. solis</b></p>  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Vyjuvek flakons

|                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Uzmanīgi virziet virzuli uz augšu un uz leju, lai likvidētu gaisa kabatu.</p> <p>NEKRATIET šļirci, lai likvidētu gaisa kabatu.</p> <p>Var palikt nelieli burbuļi, tas ir normāli.</p> |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                       |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Uzlieciet šļircei vāciņu un nolieciet to malā.</p> |  |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

Paņemiet nākamo 1 ml šļirci un pievienojiet to gela flakona aizbāznī esošajai adai un atvelciet 0,5 ml Vyjuvek, likvidējiet gaisa kabatu un uzlieciet šļircei vāciņu. Ekstrahējamais tilpums ir 2,0 ml ( $4 \times 10^9$  PFU).

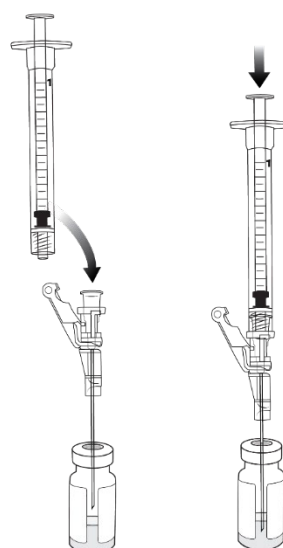
Atkārtojiet pēc vajadzības, ņemot vērā ieteikto devu.

Marķējiet šļirci, norādot uz tās pacienta ID, zāļu nosaukumu, sērijas numuru, derīguma termiņu un uzglabāšanas nosacījumus. Izvairieties no ievadīšanai nepieciešamo šļirces marķējumu nosegšanas.

Ievietojiet slēgtās Vyjuvek šļirces noslēdzamā plastmasas maisiņā.

Marķējiet plastmasas maisiņu, norādot uz tā pacienta ID, zāļu nosaukumu, sērijas numuru, derīguma termiņu un uzglabāšanas nosacījumus.

Vienā nedēļā drīkst izlietot ne vairāk kā 2 ml (četras 0,5 ml šļirces), jo šī ir maksimālā nedēļas deva.



Noslēdzamo plastmasas maisiņu ar Vyjuvek šļircēm ievietojiet piemērotā izolētā terciārā konteinerā (“ārējā konteinerā”), lai uzturētu transportēšanai piemērotu temperatūru no 2°C līdz 8°C un pasargātu no gaismas.

Transportēšanas laikā ārējam konteineram jābūt pilnībā noslēgtam.

Ārējo konteineru, kas paredzēts sagatavoto Vyjuvek šļirču transportēšanai, atveriet tikai lietošanas vietā.

#### Pasākumi, kas jāveic nejaušas saskares gadījumā

Visas virsmas, kas var būt saskārušās ar beremagēna geperpaveku, jānotīra, un visas virsmas, kas saskārušās ar zālēm, ir jādezinficē ar virucīdisku līdzekli, piemēram, 70 % izopropilspirtu, 6 % ūdeņraža peroksīdu vai <0,4 % amonija hlorīdu.

Ja notikusi nejauša saskare (piemēram, zāles ir nokļuvušas acīs vai uz gļotādām), skartā vieta jāskalo ar tīru ūdeni vismaz 5 minūtes.

Ja ir bijusi saskare ar veselu ādu vai notikusi saduršanās ar adatu, skartā vieta rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni un/vai jānotīra ar dezinfekcijas līdzekli.

### Piesardzības pasākumi, likvidējot zāles

Pēc pirmās pārsiešanas iegūtos pārsējus dezinficējiet ar virucīdisku līdzekli, piemēram, 70 % izopropilspirtu, 6 % ūdeņraža peroksīdu vai <0,4 % amonija hlorīdu, un izmetiet dezinficētos apsējus atsevišķā noslēgtā plastmasas maisiņā sadzīves atkritumos vai saskaņā ar vietējām prasībām.

Jebkura izlietota vai neizmantota Vyjuvek šļirce vai materiāli, kas varētu būt nonākuši saskarē ar Vyjuvek (piemēram, adatas, šļirces, cimdi u. c.), ir jāiznīcina atbilstoši vietējiem norādījumiem par farmaceitiskajiem atkritumiem.