

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1 NAZIV LIJEKA

Vyjuvek 5×10^9 jedinica koje tvore plak/ml suspenzija i gel za gel

2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Beremagen geperpavek je vektor za gensku terapiju nesposoban za replikaciju koji se zasniva na herpes simplex virusu tipa 1, HSV-1, i genetski je modificiran za ekspresiju ljudskog proteina kolagena tipa VII (COL7) pod kontrolom ljudskog citomegalovirusnog (hCMV) promotora.

Beremagen geperpavek proizvodi se u Vero stanicama tehnologijom rekombinantnog DNK.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna bočica sadrži volumen koji se može izvući od 1 ml suspenzije koji sadrži 5×10^9 jedinica koje tvore plak (engl. *plaque forming units*, PFU) beremagen geperpaveka.

Nakon miješanja 1 ml suspenzije s gelom, Vyjuvek sadrži 5×10^9 PFU u 2,5 ml. Volumen koji se može izvući je 2,0 ml (4×10^9 PFU).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija i gel za gel.

Suspenzija je opalescentno žuta do bezbojna nakon odmrzavanja iz zamrznutog stanja.

Gel je bistri viskozni gel nakon odmrzavanja iz zamrznutog stanja.

4 KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Vyjuvek je indiciran za liječenje rana u bolesnika s distrofičnom buloznom epidermolizom (engl. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) s jednom ili više mutacija prisutnih od rođenja u genu za alfa 1 lanac kolagena tipa VII (COL7A1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Vyjuvek trebaju započeti zdravstveni radnici s iskustvom u liječenju bolesnika s distrofičnom buloznom epidermolizom.

Doziranje

Vyjuvek se primjenjuje na kožu na ranu(e) jednom tjedno u malim kapljicama u uzorku nalik na

rešetku, u razmacima od otprilike 1 cm x 1 cm. Pri svakom posjetu radi liječenja možda neće biti moguće liječiti sve rane.

Preporučeno ukupno maksimalno tjedno doziranje za djecu od rođenja do 3 godine je 1 ml (2×10^9 PFU). Preporučeno ukupno maksimalno tjedno doziranje za djecu stariju od 3 godine, adolescente i odrasle je 2 ml (4×10^9 PFU).

Vyjuvek je potrebno primjenjivati na rane dok se ne zatvore prije nego što se odabere nova rana za liječenje. Ako se rane ponovno otvore, prednost treba dati tjednom liječenju prethodno liječenih rana. Ako nisu prisutne rane, lijek Vyjuvek ne smije se primjenjivati.

U tablici u nastavku navedena je referentna doza po približnoj veličini rane u djece, adolescenata i odraslih osoba.

Tablica 1. Doza po površini rane

Površina rane (cm ²)	Doza (PFU) ^a	Volumen (ml)
< 20	$< 4 \times 10^8$	< 0,2
od 20 do < 40	od 4×10^8 do $< 8 \times 10^8$	od 0,2 do < 0,4
od 40 do 60	od 8×10^8 do $< 1,2 \times 10^9$	od 0,4 do < 0,6
od 60 do < 200	od $1,2 \times 10^9$ do $< 4 \times 10^9$	od 0,6 do < 2

PFU = jedinice koje tvore plak.

a: najveća doza za djecu mlađu od 3 godine je 1 ml (2×10^9 PFU)

Ako se doza propusti, lijek Vyjuvek potrebno je primijeniti što je prije moguće, a nakon toga je potrebno nastaviti tjedno doziranje.

Posebne populacije

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi ≥ 65 godina.

Način primjene

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme (vidjeti dio 4.4). Tijekom pripreme, primjene i zbrinjavanja moraju se poduzeti odgovarajuće mjere opreza. Pri rukovanju lijekom Vyjuvek potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (npr. rukavice, masku i zaštitu za oči).

Trudnice ne smiju pripremati ni primjenjivati lijek Vyjuvek te moraju izbjegavati izravan kontakt s liječenim ranama ili zavojima od liječenih rana (vidjeti dio 6.6).

Primjena

Samo za primjenu na koži na ranama.

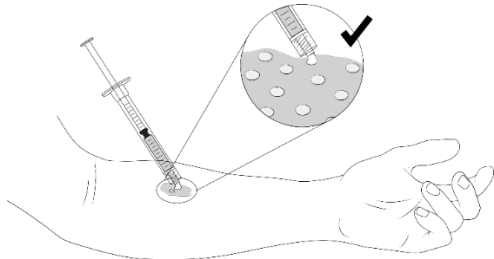

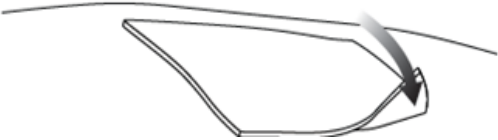
Prije primjene na koži potrebno je odmrznuti suspenziju i gel, a suspenziju se mora pomiješati s gelom u ljekarni. Detaljne upute o pripremi, roku valjanosti nakon miješanja, primjeni, mjerama koje je potrebno poduzeti pri slučajnom izlaganju, logistici i zbrinjavanju lijeka Vyjuvek vidjeti u dijelovima 6.3. i 6.6.

Zdravstveni radnik treba primjenjivati lijek Vyjuvek u zdravstvenoj ustanovi (npr. klinika) ili u kućnom okruženju. Ako zdravstveni radnik to smatra prikladnim, osposobljeni bolesnici ili pružatelji skrbi također mogu primjenjivati lijek Vyjuvek.

Rane je potrebno nježno očistiti prije primjene na koži s pomoću proizvoda koji ne sadrži virucidno sredstvo. Lijekove i masti na području rane potrebno je ukloniti, a ranu je potrebno očistiti prije

primjene lijeka Vyjuvek kako bi se osiguralo da ne dođe do smanjenja njegova djelovanja (vidjeti dio 4.5.).

Tablica 2. Koraci za primjenu

<p>1. korak Štrcaljku lijeka Vyjuvek potrebno je pripremiti prije prvog nanošenja povlačenjem klipa prema dolje i potiskivanjem prema gore tako da se na vrhu štrcaljke stvori mala kapljica lijeka Vyjuvek.</p>	
<p>2. korak Vyjuvek je potrebno primijeniti na odabranu ranu, u malim kapljicama u razmacima od otprilike 1 cm x 1 cm (širina vrha prsta), pri čemu samo kapljica dodiruje ranu.</p> <p>Nužno je da samo gel bude u dodiru s kožom. Vrh štrcaljke ne smije dodirivati kožu kako bi se spriječila kontaminacija gela u štrcaljki.</p>	
<p>3. korak Nakon primjene lijeka Vyjuvek na ranu treba staviti hidrofolni zavoj. Zavoj je potrebno izrezati na veličinu koja je nešto veća od rane, ali se može razlikovati po želji bolesnika.</p> <p>Nakon što se kapljice lijeka Vyjuvek prekriju hidrofolnim zavojem, unutar rane stvorit će se tanak ravnomjeran sloj lijeka Vyjuvek.</p>	
<p>4. korak Standardni zavoj potrebno je izrezati na veličinu veću od hidrofolnog zavoja. Standardni zavoj postavlja se preko hidrofolnog zavoja kako bi se spriječilo širenje gela na druga područja tijela ili na bliske kontakte.</p>	

Zavoj je potrebno ostaviti na mjestu otprilike 24 sata nakon primjene lijeka Vyjuvek. Nakon što se zavoji s lijekom Vyjuvek uklone, bolesnici mogu nastaviti sa svojom standardnom njegom.

Lijek Vyjuvek potrebno je nastaviti primjenjivati svaki tjedan sve dok se rane ne zatvore. Ako se prethodno liječene rane ponovno otvore, lijek Vyjuvek potrebno je ponovno primijeniti. Ako nisu prisutne rane, lijek Vyjuvek ne smije se primjenjivati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost biološkog lijeka, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Karcinom pločastih stanica

Vyjuvek se ne smije primjenjivati na rane s potvrđenom dijagnozom ili za koje se sumnja da imaju dijagnozu karcinoma pločastih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC). Lijek Vyjuvek može se i dalje primjenjivati na druge rane u bolesnika u kojih se razvije SCC.

Prijenos uzročnika infekcije

Beremagen geperpavek ne replicira se u stanicama niti se ugrađuje ni dolazi u interakciju s nativnim DNK.

Iako je beremagen geperpavek ispitan na sterilnost, postoji rizik od prijenosa uzročnika infekcije. Stoga zdravstveni radnici koji primjenjuju Vyjuvek moraju pratiti bolesnike kako bi uočili znakove i simptome infekcija nakon liječenja i prema potrebi liječiti ih na odgovarajući način.

Osobe koje rukuju beremagen geperpavekom ili pomažu pri previjanju trebaju nositi zaštitnu opremu (vidjeti dio 6.6.).

Trudnice ne smiju rukovati otpadom od previjanja. Pružatelji skrbi ili zdravstveni radnici koji primjenjuju gel moraju se pridržavati zahtjeva da se rane prekriju zavojima. Bolesnicima je također potrebno savjetovati da izbjegavaju dodirivanje ili grebanje mjesta s ranama kako bi se izbjegla kontaminacija drugih dijelova tijela ili bliskih kontakata.

Dugoročno praćenje

Očekuje se da se bolesnici priključe neintervencijskom multinacionalnom ispitivanju kako bi se procijenila dugoročna sigurnost beremagen geperpaveka u stvarnom okruženju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Vyjuvek. Interakcije s lijekovima za topikalnu primjenu nisu istražene u kliničkim ispitivanjima. Drugi lijekovi za topikalnu primjenu ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Vyjuvek.

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Vyjuvek nije ispitana. Nema podataka koji bi upućivali na to da Vyjuvek može utjecati na sposobnost tijela da na odgovarajući način reagira na cjepiva sa živim virusom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni beremagen geperpaveka u trudnica. Ispitivanja na životinjama s obzirom na reproduktivnu toksičnost nedostatna su (vidjeti dio 5.3.).

Primjena lijeka Vyjuvek ne preporučuje se tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se beremagen geperpavek u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti odnosno suzdržati se od terapije lijekom Vyjuvek, uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena neklinička ni klinička ispitivanja za procjenu učinka beremagen geperpaveka na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vyjuvek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Osamnaest bolesnika (58 %) u kliničkom ispitivanju prijavilo je barem jednu nuspojavu. Najčešće prijavljene nuspojave bile su zimica (9,7 %) i pruritus (9,7 %).

Nijedna nuspojava nije dovela do prekida liječenja.

Tablični prikaz nuspojava

Ako nije drukčije navedeno, učestalost nuspojava temelji se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka utvrđenima u 31 bolesnika izloženog beremagen geperpaveku tijekom medijana trajanja od 25 tjedana u randomiziranom ispitivanju faze 3 kontroliranom placebom na svakom pojedinom ispitaniku. Vidjeti dio 5.1. za informacije o glavnim karakteristikama bolesnika u kliničkom ispitivanju.

U sljedećoj tablici nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, preporučenom pojmu i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Učestalost nuspojava se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam	Svi ispitanici (N = 31)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Kašalj	Često
Rinoreja	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Pruritus	Često
Eritem	Često
Osip	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Zimica	Često

Pedijatrijska populacija

Od 31 ispitanika u ispitivanju faze 3, 19 (61 %) su bili pedijatrijski ispitanici (u dobi od 17 godina ili manje), uključujući 3 (9,7 %) ispitanika u dobi od 3 godine ili manje. Od 19 pedijatrijskih ispitanika, 8 je bilo ženskog spola (42 %).

S obzirom na identitet lijeka te na njegov put primjene i lokalizirano zadržavanje, očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednaki kao u odraslih osoba.

Imunogenost

Postojali su minimalni dokazi o sistemske izloženosti vektoru nakon primjene lijeka Vyjuvek na kožu. Protutijela protiv virusnog vektora (HSV-1) i transgenskog proteina (COL7) ocijenjena su u podskupini ispitanika u randomiziranom kliničkom ispitivanju kontroliranom placebom na svakom pojedinom ispitaniku. Ukupno 64 % ocijenjenih ispitanika (14/22) je na početku liječenja bilo pozitivno na anti-HSV-1 protutijela. Šest od osam anti-HSV-1 seronegativnih ispitanika imalo je serokonverziju do 26. tjedna nakon liječenja lijekom Vyjuvek. U ispitanika s dostupnim podudarnim uzorcima seruma uzetima na početku i na kraju ispitivanja, protutijela na lijek za COL7 otkrivena su u 72 % (13/18) ispitanika liječenih lijekom Vyjuvek u razdoblju do 26 tjedana. Neutralizirajuća imunost nije primijećena pri prvoj ili ponovljenoj izloženosti lijeku Vyjuvek. Učinak serokonverzije na održavanje učinka liječenja nije poznat jer podatci nisu dostupni nakon 26 tjedana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja lijekom Vyjuvek. U slučaju predoziranja savjetuje se simptomatsko i suportivno liječenje koje zdravstveni radnik koji provodi liječenje smatra potrebnim.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje rana i čireva, cikatrizanti, ATK oznaka: D03AX16

Mehanizam djelovanja

Beremagen geperpavek je genska terapija usmjerena na genetski uzrok distrofične bulozne epidermolize, a temelji se na modificiranom herpes simplex virusu 1 (HSV-1) nesposobnom za replikaciju u koji je ugrađen *COL7A1* gen. Vektor HSV-1 pripada porodici humanog herpes virusa (HHV), koji su virusi s dvolančanim DNK. Nakon primjene na koži na rane, beremagen geperpavek može transducirati i keratinocite i fibroblaste. Nakon ulaska beremagen geperpaveka u stanice, vektorski genom odlaže se u jezgri bez integracije u DNK stanice domaćina ili nekog drugog oblika ometanja DNK stanice domaćina. Nakon što uđe u jezgru, započinje transkripcija kodiranog ljudskog *COL7A1*. Rezultirajući transkripti omogućuju da stanica proizvodi i izlučuje COL7 u njegovu zreom obliku. Te molekule COL7 raspoređuju se u dugačke, tanke snopove koji tvore sidrene fibrile. Sidrene fibrile drže epidermis i dermis zajedno i nužne su za održavanje integriteta kože.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Vyjuvek u ispitanika u dobi od jedne godine i starijih s DEB-om s mutacijom (mutacijama) u genu *COL7A1* procijenjena je u randomiziranom kontroliranom ispitivanju. Svi ispitanici imali su DEB s genetski potvrđenom mutacijom (mutacijama) u genu *COL7A1*. Odabrane su i randomizirane dvije usporedive rane u svakog ispitanika na kojima je na koži primjenjivan beremagen geperpavek ili placebo (samo gel) svaki tjedan, tijekom razdoblja od 26 tjedana. Ukupna maksimalna tjedna doza definirana je na temelju dobne kategorije: ispitanici u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 3 godine primali su $1,6 \times 10^9$ PFU tjedno, ispitanici u dobi od ≥ 3 godine do < 6 godina primali su $2,4 \times 10^9$ PFU tjedno, a ispitanici u dobi od ≥ 6 godina primali su $3,2 \times 10^9$ PFU tjedno.

U ispitivanju je sudjelovao 31 ispitanik (20 muških i 11 ženskih osoba), uključujući 30 ispitanika s autosomno recesivnim DEB-om i 1 ispitanik s autosomno dominantnim DEB-om. Veličina primarnih rana liječenih beremagen geperpavekom bila je u rasponu od 2 do 57 cm², pri čemu je 74 % rana bilo < 20 cm², a 19 % rana od 20 do < 40 cm². Veličina rana liječenih placebo gelom bila je u rasponu od 2 do 52 cm², pri čemu je 71 % rana bilo < 20 cm², a 26 % rana od 20 do < 40 cm². Najveća veličina liječenih sekundarnih rana bila je ≥ 130 cm². Srednja vrijednost dobi ispitanika bila je 17 godina (od 1 do 44 godine), uključujući 61 % pedijatrijskih ispitanika ($n = 19$, dob od 1 do < 17 godina) i 9,7 % ispitanika mlađih od 3 godine. Šezdeset i četiri posto ispitanika bili su bijelci, 19 % bili su Azijci, a ostatak su bili američki Indijanci ili domoroci Aljaske.

Djelotvornost je procijenjena na temelju poboljšanog zacjeljivanja rana, definiranog kao razlika u udjelu potpunog zatvaranja rana (100 %) nakon 24 tjedna, koje je potvrđeno pri dvama uzastopnim posjetima u ispitivanju u razmaku od 2 tjedna, procijenjeno u 22. i 24. tjednu ili u 24. i 26. tjednu, između rana liječenih beremagen geperpavekom i rana liječenih placebo gelom. Djelotvornost je također procijenjena na temelju razlike u udjelu potpunog zatvaranja rane koje je procijenjeno u 8. i 10. tjednu ili u 10. i 12. tjednu između rana liječenih beremagen geperpavekom i rana liječenih placebo gelom. Potpuno zacjeljivanje rana definirano je kao 100 %-tno zatvaranje rane u usporedbi s točnim područjem rane odabranim na početku liječenja, određeno kao reepitelizacija kože bez drenaže, procijenjeno pri dva uzastopna posjeta u razmaku od dva tjedna. Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 4.

Tablica 4. Mjera primarnog ishoda i ključna mjera sekundarnog ishoda*

Vremenske točke za procjenu zatvaranja rane	Primarne rane izložene beremagen geperpaveku (N = 31)	Primarne rane izložene placebo (N = 31)	Apsolutna razlika (95 % CI)	p-vrijednost
Mjera primarnog ishoda: potpuno zacjeljivanje rane nakon 6 mjeseci ^{†‡}	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24 – 68 %)	0,002
Ključna mjera sekundarnog ishoda: potpuno zacjeljivanje rane nakon 3 mjeseca [‡]	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29 – 73 %)	$< 0,001$

*Mjera primarnog i ključna mjera sekundarnog ishoda analizirane su u populaciji koju se namjeravalo liječiti. Metode višestruke imputacije upotrijebljene su kako bi se riješili podaci koji nedostaju. Djelomični izračuni posljedica su postupka višestruke imputacije koji se primjenjuje pri analizi. Ispitivanje hipoteze provedeno je primjenom egzaktnog McNemarova testa.

[†]Primarne rane procijenjene su u 22. i 24. tjednu ili 24. i 26. tjednu.

[‡]Primarne rane procijenjene su u 8. i 10. tjednu ili 10. i 12. tjednu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U potvrdnom ispitivanju provedene su procjene sistemske izloženosti tijekom tjednih kliničkih posjeta kvantifikacijom genoma beremagen geperpaveka u krvi i uzorcima urina (izlučivanje vektora) primjenom validiranog testa PCR-om (qPCR). Svi uzorci krvi i svi uzorci urina osim jednog uzeti tijekom ispitivanja bili su ispod granice detekcije/kvantifikacije za sve ispitanike, što ukazuje da nema značajne sistemske izloženosti ispitanika vektoru.

Klinička farmakokinetika i izlučivanje

Ispitivanja biodistribucije i izlučivanja vektora bila su suportivna i ukazivala su na izostanak sistemske izloženosti nakon lokalizirane primjene beremagen geperpaveka na kožu.

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Neklinički podatci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja primjene jedne doze i ponovljenih doza u toksikološkim ispitivanjima.

Ispitivanja razvojne i reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu provedena.

Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenio utjecaj beremagen geperpaveka na karcinogenezu, mutagenezu ili smanjenje plodnosti.

6 FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Suspenzija

Glicerol (E422)
Natrijev klorid
Natrijev hidrogenfosfat (E339)
Kalijev klorid (E508)
Kalijev hidrogenfosfat (E340)

Gel

Hipromeloza (E464)
Trometamol
Natrijev klorid
Natrijev hidrogenfosfat (E339)
Kalijev hidrogenfosfat (E340)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene kutije

2 godine ako se čuva u zamrzivaču.

Nakon odmrzavanja

Ako zamrzivač nije dostupan, kutija se može čuvati u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C) do 1 mjesec.

Lijek se nakon čuvanja u hladnjaku ne smije ponovno zamrzavati.

Nakon miješanja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za razdoblje od 168 sati (7 dana) pri temperaturi od 2 do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je miješanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Štrcaljke se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 8 sati.

Uvjeti transporta za pomiješani lijek

Pomiješani lijek transportirajte na mjesto primjene pri temperaturi 2 – 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene kutije

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -15 °C do -25 °C. Transportirati zamrznuto (< -20 °C).

Bočice držati u kutiji prije odmrzavanja radi zaštite od svjetlosti.

Nakon odmrzavanja i miješanja

Za uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i nakon miješanja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna kutija lijeka Vyjuvek sadrži jednu bočicu suspenzije i jednu bočicu gela.

Suspenzija

1 ml volumena koji se može izvući koji sadrži 5×10^9 PFU u bočici od cikloolefinskog kopolimera s termoplastičnim elastomernim zatvaračem i zelenom kapicom.

Gel

1,5 ml volumena punjenja u zasebnoj staklenoj bočici tipa 1 s čepom od bromobutilnog elastomera i plavom kapicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme (vidjeti dio 4.4.). Tijekom pripreme, primjene i zbrinjavanja moraju se poduzeti odgovarajuće mjere opreza. Pri rukovanju lijekom Vyjuvek potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (npr. rukavice, masku i zaštitu za oči).

Zdravstveni radnici ili pružatelji skrbi koji su trudni ne smiju primjenjivati lijek Vyjuvek i ne smiju doći u izravan dodir s liječenim ranama ni materijalima koji su bili u dodiru s liječenim ranama.

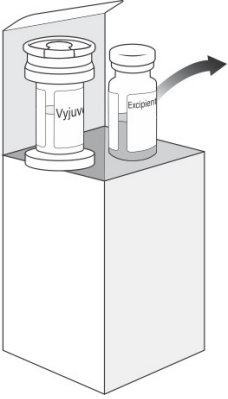
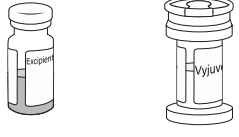
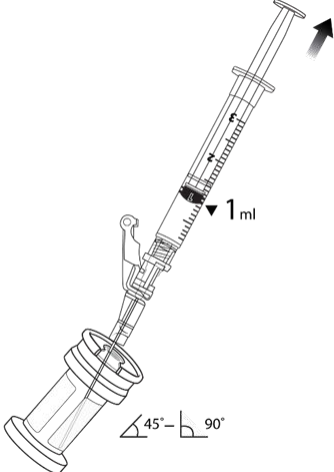
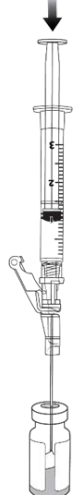
Priprema prije primjene

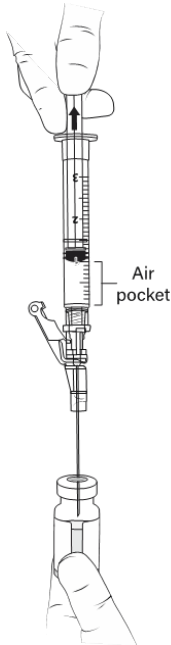
Slijedite korake u nastavku za pripremu lijeka Vyjuvek.


Jedna kutija sadrži jednu bočicu suspenzije (1 ml volumena koji se može izvući koji sadrži 5×10^9 PFU) i jednu bočicu gela za pripremu lijeka (1,5 ml).

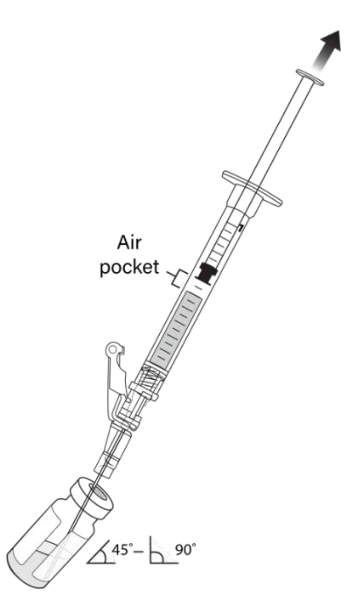
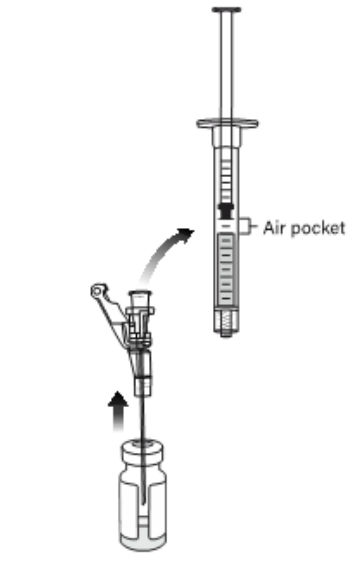
Koncentracija lijeka nakon miješanja je 2×10^9 PFU/ml.

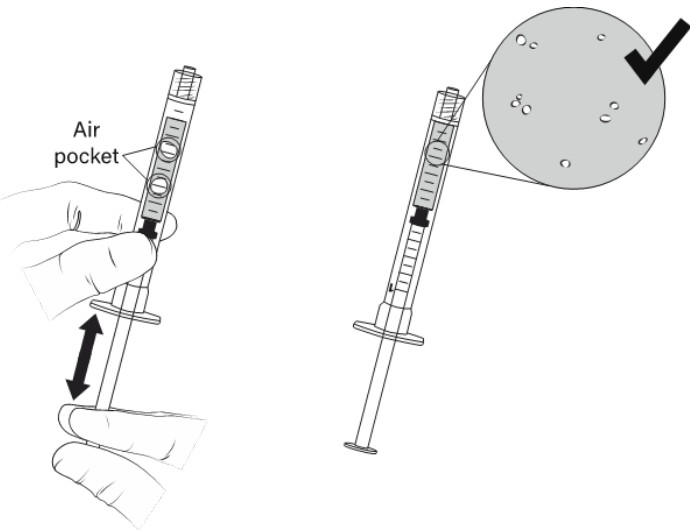
Tablica 5. Koraci pripreme prije primjene

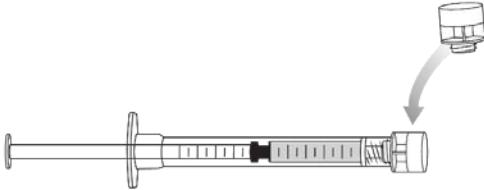
	1. korak	2. korak
<p>Zamrznute bočice moraju se prije uporabe izvaditi iz kutije i ostaviti na sobnoj temperaturi. (1. korak)</p> <p>Nakon što se bočice odmrznu (otprilike 30 minuta), ne smiju se ponovno zamrzavati. (2. korak)</p> <p>Vizualno pregledajte bočicu sa suspenzijom. Suspenzija može sadržavati bijele do sivobijele čestice koje su svojstvene lijeku. Boja suspenzije može varirati od opalescentno žute do bezbojne. Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite bilo kakvu promjenu boje.</p> <p>Vizualno pregledajte bočicu sa gelom. Gel je bistar, bezbojan, viskozozan gel. Nemojte primjenjivati gel ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje.</p> <p>Lagano preokrenite bočicu sa suspenzijom 4 do 5 puta kako biste izmiješali sadržaj.</p> <p>Uklonite poklopce s bočica i svaki čep bočice očistite alkoholnim jastučićem. Ostavite ih da se osuše.</p>		 <p style="text-align: center;">Bočica sa suspenzijom lijeka Vyjuvek (desno)</p> <p style="text-align: center;">Bočica s gelom (lijevo)</p>
<p>Aseptičnom tehnikom izvucite 1 ml odmrznute suspenzije (1. korak) s pomoću štrcaljke od 3 ml i igle (npr. 16G ili 18G).</p> <p>Prebacite 1 ml odmrznute suspenzije u bočicu s odmrznutim gelom. (2. korak)</p>		

	Bočica sa suspenzijom lijeka Vyjuvek	Bočica s gelom
<p>Bez vađenja igle iz bočice s gelom povucite iglu tako da je iznad tekućine, uklonite 1 ml zraka (zračni džep) kako biste odzračili bočicu s gelom nakon dodavanja 1 ml suspenzije lijeka Vyjuvek, a tek zatim izvadite štrcaljku i iglu i bacite ih.</p> <p>Bočica s kombiniranom suspenzijom i gelom naziva se bočicom Vyjuvek u ostatku ovih uputa.</p>	 <p style="text-align: center;">Bočica Vyjuvek</p>	

<p>Stavite alkoholni jastučić na čep bočice s gelom i rukom snažno protresite bočicu najmanje 10 sekundi. Gel za pripremu lijeka mora sadržavati suspenziju kako bi se dobio homogeni gel.</p> <p>Vizualno pregledajte bočicu Vyjuvek. Gel koji sadržava djelatnu tvar može sadržavati bijele do sivobijele čestice koje su svojstvene lijeku.</p> <p>Pomiješani lijek, kao i suspenzija, može varirati u boji od opalescentno žute do bezbojne. Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite bilo kakvu promjenu boje.</p>	 <p style="text-align: center;">Bočica Vyjuvek</p>
---	---

<p>Spojite novu iglu (npr. 16G ili 18G) na štrcaljku od 1 ml i polako izvucite 0,5 ml lijeka Vyjuvek (1. korak) Nemojte preokrenuti bočicu kako biste štrcaljkom izvukli lijek Vyjuvek.</p> <p>Bez uklanjanja igle iz bočice, podignite vrh igle iznad lijeka Vyjuvek i odvojite štrcaljku, ostavljajući iglu unutar čepa bočice (2. korak).</p> <p>Može se stvoriti zračni džep; to je normalno.</p>	<p style="text-align: center;">1. korak</p> 	<p style="text-align: center;">2. korak</p> 
Bočica Vyjuvek		

<p>Nježno pomičite klip gore i dolje kako biste uklonili zračni džep.</p> <p>NEMOJTE tapkati štrcaljku kako biste uklonili zračni džep.</p> <p>Mogu ostati mali mjehurići; to je normalno.</p>	
---	---

<p>Začepite štrcaljku i stavite je na stranu.</p>	
---	--

Pripremite sljedeću štrcaljku od 1 ml i spojite je na iglu u čepu bočice s gelom i povucite 0,5 ml lijeka Vyjuvek, uklonite zračni džep i začepite štrcaljku. Volumen koji se može izvući je 2,0 ml (4×10^9 PFU).

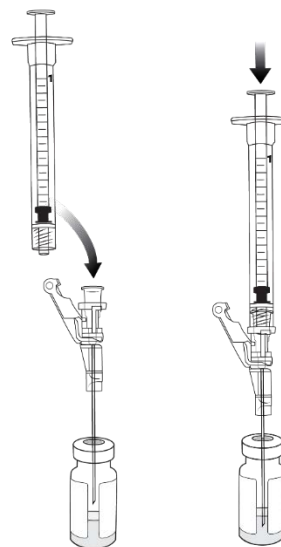
Ponovite postupak kako je primjenjivo na temelju preporučenog doziranja.

Označite štrcaljku identifikacijskom oznakom bolesnika, nazivom lijeka, brojem serije, datumom isteka roka valjanosti i uvjetima čuvanja. Izbjegavajte prekrivanje oznaka na štrcaljkama koje su potrebne za primjenu.

Stavite začepljene štrcaljke lijeka Vyjuvek u plastičnu vrećicu koja se može zatvoriti.

Označite plastičnu vrećicu identifikacijskom oznakom bolesnika, nazivom lijeka, brojem serije, datumom isteka roka valjanosti i uvjetima čuvanja.

U istom tjednu ne smije se upotrijebiti više od 2 ml (četiri štrcaljke od 0,5 ml) jer je to maksimalna tjedna doza.



Stavite plastičnu vrećicu koja se može zatvoriti sa štrcaljkama lijeka Vyjuvek u odgovarajući izolirani tercijarni spremnik („vanjski spremnik”) kako biste održali temperaturu od 2 °C do 8 °C prikladnu za transport i kako biste je zaštitili od svjetlosti.

Vanjski spremnik mora biti potpuno zatvoren za transport.

Otvorite vanjski spremnik namijenjen za transport pripremljenih štrcaljki lijeka Vyjuvek tek na mjestu primjene.

Prihvat i čuvanje na mjestu primjene

Nakon prijehvata, vanjski spremnik čuvajte na sigurnom mjestu na sobnoj temperaturi koje je čisto, izvan dohvata djece i bez potencijalne kontaminacije.

Vanjski spremnik smije otvoriti samo osoba odgovorna za primjenu.

Osoba odgovorna za primjenu mora provjeriti je li vanjski spremnik neoštećen i potvrditi da nema znakova propuštanja prije uporabe (vidjeti dio 4.2).

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

U slučaju nehotičnog izlaganja potrebno je slijediti lokalne smjernice za farmaceutski otpad.

Sve površine koje su možda došle u dodir s beremagen geperpavekom moraju se očistiti, a sva mjesta

gdje je došlo do prolijevanja dezinficirati virucidnim sredstvom kao što je 70 %-tni izopropilni alkohol, 6 %-tni vodikov peroksid ili < 0,4 %-tni amonijev klorid.

Ako dođe do nehotečajnog izlaganja prskanjem u oči ili na sluznice, ispirite čistom vodom barem 5 minuta.

U slučaju izlaganja neoštećene kože ili pri ozljedi iglom, zahvaćeno područje temeljito operite sapunom i vodom i/ili očistite dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal (npr. bočica, štrcaljka, igla, materijali za čišćenje) koji su možda došli u kontakt s lijekom Vyjuvek potrebno je zbrinuti u skladu s lokalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

Dezinficirajte zavoj virucidnim sredstvom, kao što su 70 %-tni izopropilni alkohol, 6 %-tni vodikov peroksid ili < 0,4 %-tni amonijev klorid, i dezinficirane zavoj zbrinite u zasebnoj zatvorenoj plastičnoj vrećici u kućanskom otpadu ili u skladu s lokalnim propisima.

7 NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8 BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1918/001

9 DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2025.

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

06/2025

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>