

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyjuvek 5×10^9 jednostek tworzących łyśinkę / ml, zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Beremagene geperpavec jest przeznaczonym do terapii genowej wektorem na bazie niezdolnego do replikacji wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1), który został tak zmodyfikowany genetycznie, aby wykazywał ekspresję ludzkiego białka kolagenu typu VII (COL7) pod kontrolą promotora pochodzącego z ludzkiego cytomegalowirusa (hCMV).

Beremagene geperpavec jest wytwarzany w komórkach linii Vero techniką rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda fiolka zawiera 1 ml możliwej do pobrania objętości zawiesiny zawierającej 5×10^9 jednostek tworzących łyśinkę (PFU) beremagene geperpavec.

Po zmieszaniu 1 ml zawiesiny z żelem produkt leczniczy Vyjuvek zawiera 5×10^9 PFU w 2,5 ml. Możliwa do pobrania objętość wynosi 2,0 ml (4×10^9 PFU).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu.

Po rozmrożeniu zawiesina ma barwę od opalizującej żółtej do bezbarwnej.

Po rozmrożeniu żel jest przezroczystym, lepkim żelem.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vyjuvek jest wskazany do stosowania w leczeniu ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) z mutacją(-ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Vyjuvek powinien rozpoczynać personel medyczny mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka.

Dawkowanie

produkt leczniczy Vyjuvek nakłada się na rany raz w tygodniu, małymi kroplami rozmieszczonymi w układzie przypominającym siatkę, w odstępach około 1 cm od siebie. Podanie produktu leczniczego za każdym razem do wszystkich ran może nie być możliwe.

Zalecana całkowita maksymalna dawka tygodniowa dla dzieci do 3. roku życia wynosi 1 ml (2×10^9 PFU). Zalecana całkowita maksymalna dawka tygodniowa dla dzieci powyżej 3. roku życia, młodzieży i dorosłych wynosi 2 ml (4×10^9 PFU).

Produkt leczniczy Vyjuvek należy podawać do tych samych ran, dopóki się nie zamkną, a dopiero potem rozpoczynać leczenie nowych ran. W przypadku ponownego otwarcia się wcześniej leczonych ran cotygodniowe leczenie należy podawać przede wszystkim do takich ran. Jeśli nie ma otwartych ran, nie należy podawać produktu leczniczego Vyjuvek.

Poniższa tabela przedstawia dawkę referencyjną dla przybliżonej wielkości rany w przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych.

Tabela 1. Dawka według pola powierzchni rany

Pole powierzchni rany (cm ²)*	Dawka (PFU) ^a	Objętość (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 — jednostki tworzące łyśinkę.

a: maksymalna dawka u dzieci poniżej 3. roku życia wynosi 1 ml (2×10^9 PFU).

W przypadku pominięcia dawki produkt leczniczy Vyjuvek należy podać jak najszybciej, a następnie wznowić cotygodniowe dawkowanie.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie (patrz punkt 4.4). Podczas przygotowywania, podawania i usuwania należy zachować odpowiednie środki ostrożności. Podczas kontaktu z produktem leczniczym Vyjuvek należy stosować środki ochrony indywidualnej (np. rękawice, maskę i okulary ochronne).

Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać ani podawać produktu leczniczego Vyjuvek i powinny unikać bezpośredniego kontaktu z leczonymi ranami lub opatrunkami tych ran (patrz punkt 6.6).

Podawanie

Podanie wyłącznie na skórę w obrębie ran.

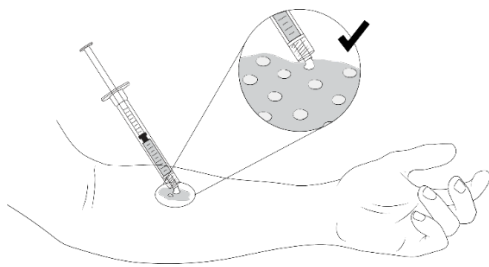
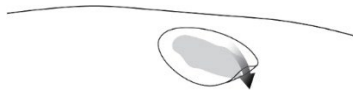
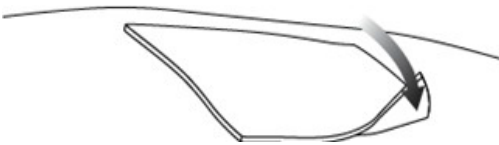
Przed podaniem na skórę zawieszinę i żel należy rozmrozić, po czym zawieszinę wymieszać z żelem w warunkach aptecznych. Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, okresu ważności po zmieszaniu, podawania, środków, które należy podjąć w razie przypadkowego narażenia, przenoszenia i usuwania produktu leczniczego Vyjuvek, patrz punkty 6.3 i 6.6.

Produkt leczniczy Vyjuvek powinien być podawany przez personel medyczny na terenie placówki

opieki zdrowotnej (np. w klinice) lub w domu pacjenta. Jeśli personel medyczny uzna to za stosowne, produkt leczniczy Vyjuvek może być również podawany przez przeszkolonych pacjentów lub opiekunów.

Przed podaniem na skórę rany należy delikatnie oczyścić za pomocą środka, który nie zawiera składników wirusobójczych. Przed podaniem produktu leczniczego Vyjuvek produkty lecznicze i maści nałożone w okolicy rany należy usunąć, a ranę oczyścić, aby nic nie ograniczało aktywności produktu leczniczego (patrz punkt 4.5).

Tabela 2. Instrukcja podawania

Krok 1. Przed pierwszym podaniem strzykawkę do podawania produktu leczniczego Vyjuvek należy przygotować, pociągając tłok w dół i popychając go do góry, aż na końcu strzykawki zbierze się niewielka kropla produktu leczniczego Vyjuvek.	
Krok 2. Produkt leczniczy Vyjuvek należy podawać na wybraną ranę małymi kroplami w odstępach co około 1 cm od siebie (na szerokość opuszki palca), przy czym rany powinna dotykać wyłącznie kropla produktu leczniczego. Kontakt ze skórą powinien mieć wyłącznie żel. Nie należy dotykać skóry końcówką strzykawki, aby zapobiec zanieczyszczeniu żelu w strzykawce.	
Krok 3. Po podaniu produktu leczniczego Vyjuvek do rany należy nałożyć na nią opatrunek hydrofobowy. Opatrunek należy przyciąć do rozmiaru nieco przekraczającego wielkość rany, ale preferencje pacjentów w tym zakresie mogą być różne. Gdy krople produktu leczniczego Vyjuvek zostaną przykryte opatrunkiem hydrofobowym, na ranie powstanie cienka, równomierna warstwa produktu leczniczego Vyjuvek.	
Krok 4. Standardowy opatrunek należy przyciąć do rozmiaru większego niż wielkość opatrunku hydrofobowego. Standardowy opatrunek nakłada się na opatrunek hydrofobowy, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się żelu do innych obszarów ciała lub podczas bliskiego kontaktu.	

Opatrunek należy pozostawić na miejscu na około 24 godziny po nałożeniu produktu leczniczego Vyjuvek. Po zdjęciu opatrunków zastosowanych po podaniu produktu leczniczego Vyjuvek pacjent może kontynuować swoją dotychczasową metodę pielęgnacji ran.

Produkt leczniczy Vyjuvek należy podawać co tydzień, aż do momentu zamknięcia się ran. Jeśli wcześniej leczone rany znów się otworzą, należy ponownie podać produkt leczniczy Vyjuvek. Jeśli nie ma otwartych ran, nie należy podawać produktu leczniczego Vyjuvek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Rak płaskonabłonkowy

Nie należy stosować produktu leczniczego Vyjuvek do ran z potwierdzonym lub podejrzanym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC). Produkt leczniczy Vyjuvek może być nadal stosowany na inne rany u pacjentów, u których rozwinie się SCC.

Transmisja czynnika zakaźnego

Beremagene geperpavec nie ulega replikacji w komórkach i nie integruje się ani nie wchodzi w innego rodzaju interakcje z natywnym DNA.

Chociaż beremagene geperpavec jest badany pod kątem sterylności, istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Personel medyczny podający produkt leczniczy Vyjuvek ma zatem obowiązek monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia po podaniu leczenia, a w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

Osoby przygotowujące beremagene geperpavec lub pomagające w zmianie opatrunku powinny stosować sprzęt ochronny (patrz punkt 6.6).

Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu ze użytymi opatrunkami. Opiekunowie lub personel medyczny podający żel powinni przestrzegać wymogu zakładania opatrunków na rany. Pacjentom należy również zalecić, aby unikali dotykania lub drapania ran, aby uniknąć zanieczyszczenia innych obszarów ciała lub przeniesienia produktu leczniczego podczas bliskiego kontaktu.

Obserwacja długoterminowa

Oczekuje się, że pacjenci wezmą udział w wielonarodowym badaniu nieinterwencyjnym oceniającym długoterminowe bezpieczeństwo stosowania beremagene geperpavec w warunkach rzeczywistych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Vyjuvek. W badaniach klinicznych nie badano interakcji z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego. Nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania miejscowego jednocześnie z produktem leczniczym Vyjuvek.

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami wirusowymi podczas ani po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Vyjuvek. Brak danych sugerujących, że produkt leczniczy Vyjuvek może zaburzać zdolność organizmu do wytwarzania właściwej odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe wirusy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania beremagene geperpavec u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vyjuvek w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy beremagene geperpavec przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Vyjuvek, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych ani klinicznych w celu oceny wpływu beremagene geperpavec na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vyjuvek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Osiemnastu pacjentów (58%) uczestniczących w badaniu klinicznym zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były dreszcze (9,7%) i świąd (9,7%).

Żadne działania niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

O ile nie wskazano inaczej, częstości występowania działań niepożądanych określono na podstawie częstości występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zidentyfikowanych u 31 pacjentów otrzymujących beremagene geperpavec w okresie o medianie wynoszącej 25 tygodni w randomizowanym, wewnątrzsobniczym badaniu fazy III z kontrolą za pomocą placebo. Informacje na temat głównych cech pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym znajdują się w punkcie 5.1.

W poniższej tabeli działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (ang. *system organ class, SOC*), preferowanej terminologii i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według nasilenia w porządku malejącym.

Częstość zdarzeń niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów Preferowany termin	Wszyscy uczestnicy (N=31)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	Często
Wyciek z nosa	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd	Często
Rumień	Często
Wysypka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Dreszcze	Często

Dzieci i młodzież

Spośród 31 uczestników badania fazy III 19 (61%) stanowiły dzieci (do 17. roku życia włącznie), w tym troje (9,7%) było w wieku do 3 lat włącznie. Spośród 19 uczestników należących do populacji dzieci i młodzieży 8 było płci żeńskiej (42%).

Biorąc pod uwagę tożsamość produktu leczniczego, drogę jego podania i miejscowe stosowanie, należy oczekiwać, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u osób dorosłych.

Immunogenność

Po podaniu produktu leczniczego Vyjuvek na skórę występowały minimalne przesłanki wskazujące na ogólnoustrojową ekspozycję na wektor. Przeciwciała przeciwko wektorowi wirusowemu (HSV-1) i białku transgenicznemu (COL7) oceniano w podgrupie uczestników randomizowanego, wewnątrzosobniczego badania klinicznego z kontrolą za pomocą placebo. U łącznie 64% poddanych ocenie uczestników (14/22) w punkcie wyjściowym występował dodatni wynik dla przeciwciał anty-HSV-1. U sześciu z ośmiu uczestników seronegatywnych pod względem przeciwciał anty-HSV-1 do tygodnia 26 po leczeniu produktem leczniczym Vyjuvek wystąpiła serokonwersja. W przypadku uczestników z dostępnymi dopasowanymi próbkami surowicy z punktu wyjściowego i momentu zakończenia badania przeciwciała przeciwelektowe (ADA) przeciwko COL7 wykryto u 72% (13/18) uczestników leczonych produktem leczniczym Vyjuvek przez okres do 26 tygodni. Reakcji odpornościowej z wytworzeniem przeciwciał neutralizujących nie obserwowano ani przy pierwszym, ani przy wielokrotnym narażeniu na produkt leczniczy Vyjuvek. Wpływ serokonwersji na utrzymywanie się efektu leczenia jest nieznany, ponieważ brak jest danych po okresie 26 tygodni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Vyjuvek. W przypadku

przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące, jeśli będzie ono niezbędne w uznaniu personelu medycznego.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu ran i owrzodzeń, leki zabliźniające, kod ATC: D03AX16

Mechanizm działania

Beremagene geperpavec to terapia genowa oparta na zmodyfikowanym, niezdolnym do replikacji wirusie opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) zawierającym gen COL7A1, a więc ukierunkowanym na podstawową genetyczną przyczynę dystroficznego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Wektor HSV-1 należy do rodziny ludzkich herpeswirusów (HHV) o dwuniciowym DNA. Po nałożeniu na skórę w obszarze rany beremagene geperpavec może transdukować zarówno keratynocyty, jak i fibroblasty. Po wnikięciu beremagene geperpavec do komórek genom wektora dostaje się do jądra, nie integrując się do genomu komórki gospodarza ani nie zmieniając w inny sposób jej DNA. Po wnikięciu do jądra inicjowana jest transkrypcja kodowanego ludzkiego genu COL7A1. Powstałe w ten sposób transkrypty pozwalają na wytwarzanie i wydzielanie przez komórkę białka COL7 w dojrzałej postaci. Częsteczki COL7 samoistnie układają się w długie, cienkie wiązki, które tworzą włókna zakotwiczące. Włókna zakotwiczące łączą ze sobą naskórek i skórę właściwą i są niezbędne do utrzymania integralności skóry.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Vyjuvek u osób od 1. roku życia z mutacją(-ami) genu COL7A1 oceniano w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym. U wszystkich uczestników badania występowało DEB z potwierdzoną w badaniu genetycznym obecnością mutacji w genie COL7A1. U każdego uczestnika wybrano dwie porównywalne rany i przeprowadzono randomizację do otrzymywania beremagene geperpavec albo placebo (tylko żel) w podaniu na skórę raz w tygodniu przez 26 tygodni. Całkowita maksymalna dawka tygodniowa została określona na podstawie kategorii wiekowej: pacjenci w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 3 lat otrzymywali $1,6 \times 10^9$ PFU/tydzień, pacjenci w wieku od ≥ 3 lat do < 6 lat — $2,4 \times 10^9$ PFU/tydzień, a pacjenci w wieku ≥ 6 lat — $3,2 \times 10^9$ PFU/tydzień.

Do badania włączono 31 osób (20 płci męskiej i 11 żeńskiej), w tym 30 osób z autosomalną recesywną postacią DEB i jedną osobę z autosomalną dominującą postacią DEB. Wielkość ran pierwotnych leczonych beremagene geperpavec wynosiła od 2 do 57 cm², przy czym 74% ran miało wielkość < 20 cm², a 19% — od 20 do < 40 cm². Wielkość ran pierwotnych leczonych żelem placebo wynosiła od 2 do 52 cm², przy czym 71% ran miało wielkość < 20 cm², a 26% — od 20 do < 40 cm². Największa leczona rana wtórna miała wielkość ≥ 130 cm². Średni wiek uczestników wynosił 17 lat (od 1 roku do 44 lat), w tym 61% stanowili uczestnicy należący do populacji dzieci i młodzieży ($n=19$, wiek od 1 roku do < 17 lat), a 9,7% — dzieci poniżej 3. roku życia. Sześćdziesiąt cztery procent uczestników było rasy białej; 19% było pochodzenia azjatyckiego, a pozostali byli Indianami amerykańskimi lub rdzennymi mieszkańcami Alaski.

Skuteczność analizowano na podstawie poprawy gojenia się ran, zdefiniowanej jako różnica w odsetku całkowitego (100%) zamknięcia się ran po 24 tygodniach potwierdzonego podczas dwóch kolejnych wizyt badawczych w odstępie dwóch tygodni, co oceniano w tygodniach 22 i 24 albo 24 i 26 między ranami leczonymi beremagene geperpavec i żelem placebo. Skuteczność oceniano również na podstawie różnicy w odsetku całkowitego zamknięcia się rany ocenianego w tygodniach 8 i 10 lub w tygodniach 10 i 12 między ranami leczonymi beremagene geperpavec i żelem placebo. Całkowite wygojenie się rany zdefiniowano jako 100-procentowe zamknięcie się rany na całej powierzchni rany wybranej w punkcie wyjściowym, rozumiane jako reepitelializacja skóry bez

zastosowania drenażu, co oceniano podczas dwóch kolejnych wizyt w odstępie dwóch tygodni. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 4.

Tabela 4. Pierwszorzędowy punkt końcowy i kluczowy drugorzędowy punkt końcowy*

Punkty czasowe oceny zamknięcia rany	Rany pierwotne po ekspozycji na beremagene geperpavec (N=31)	Rany pierwotne po ekspozycji na placebo (N=31)	Różnica bezwzględna (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy: całkowite wygojenie się rany po 6 miesiącach†‡	20,9 (67%)	6,7 (22 %)	46 (24–68%)	0,002
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy: całkowite wygojenie się rany po 3 miesiącach‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29–73 %)	<0,001

* Punkty końcowe pierwszorzędowy i kluczowy drugorzędowy analizowano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem. W celu uwzględnienia brakujących danych wykorzystano metody wielokrotnej imputacji. Liczby niecałkowite wynikają z procedury wielokrotnej imputacji stosowanej w ramach analizy. Testowanie hipotezy przeprowadzono za pomocą dokładnego testu McNemara.

†Pierwotne rany oceniano w tygodniach 22 i 24 albo 24 i 26.

‡Pierwotne rany oceniano w tygodniach 8 i 10 albo 10 i 12.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu potwierdzającym podczas cotygodniowych wizyt w ośrodku klinicznym przeprowadzano ocenę ekspozycji ogólnoustrojowej przez oznaczenie ilościowe genomów beremagene geperpavec w próbkach krwi i moczu (wydalanie wektorów) przy użyciu zwalidowanego testu qPCR. Wyniki dla wszystkich próbek krwi i wszystkich — poza jedną — próbek moczu pobranych w trakcie badania były poniżej granicy wykrywalności/oznaczalności u wszystkich uczestników, co wskazuje na brak ich znaczącej ekspozycji ogólnoustrojowej na wektor.

Farmakokinetyka kliniczna i wydalanie

Badania biodystrybucji i wydalania wektorów miały charakter uzupełniający i wykazały brak ekspozycji ogólnoustrojowej po miejscowym podaniu beremagene geperpavec na skórę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących jedno- i wielokrotnego podania w badaniach toksykologicznych nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu produktu leczniczego na rozwój i rozrodczość u zwierząt.

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ beremagene geperpavec na kancerogenezę, mutagenzę ani upośledzenie płodności.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawiesina

Glicerol (E422)

Sodu chlorek

Disodu fosforan (E339)

Potasu chlorek (E508)

Dipotasu fosforan (E340)

Żel

Hypromeloza (E464)

Trometamol

Sodu chlorek

Disodu fosforan (E339)

Dipotasu fosforan (E340)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte opakowania tekturowe

2 lata w przypadku przechowywania w zamrażarce.

Po rozmrożeniu

Jeśli zamrażarka nie jest dostępna, opakowania tekturowe można przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C) przez okres do 1 miesiąca.

Po przechowywaniu w lodówce produktu leczniczego nie należy ponownie zamrażać.

Po zmieszaniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do podania produktu leczniczego przez 168 godzin (7 dni) w temperaturze 2–8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu leczniczego. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za przestrzeganie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Na ogół czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2–8°C, chyba że mieszania dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej przez maksymalnie 8 godzin.

Warunki transportu produktu zmieszanego

Zmieszany produkt leczniczy należy transportować do miejsca podawania w temperaturze 2–8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte opakowania tekturowe

Przechowywać w stanie zamrożonym w temperaturze od -15°C do -25°C. Transportować w stanie zamrożonym (<-20°C).

Przed rozmrożeniem fiolki przechowywać w opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Po rozmrożeniu i wymieszaniu

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i wymieszaniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie tekturowe produktu leczniczego Vyjuvek zawiera jedną fiolkę z zawiesiną i jedną fiolkę z żelem.

Zawiesina

1 ml możliwej do pobrania objętości zawierającej 5×10^9 PFU w fiolce z kopolimeru cykloolefinowego z termoplastycznym zamknięciem z elastomeru i zielonym wieczkiem.

Żel

1,5 ml objętości napełnienia w oddzielnej fiolce ze szkła typu 1 z korkiem z elastomeru bromobutyłowego i niebieskim wieczkiem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie (patrz punkt 4.4). Podczas przygotowywania, podawania i usuwania należy zachować odpowiednie środki ostrożności. Podczas kontaktu z produktem leczniczym Vyjuvek należy stosować środki ochrony indywidualnej (np. rękawice, maskę i okulary ochronne).

Ciężarne członkinie personelu medycznego lub opiekunki nie powinny podawać produktu leczniczego Vyjuvek ani mieć bezpośredniego kontaktu z leczonymi ranami lub jakimikolwiek materiałami, które miały z nimi kontakt.

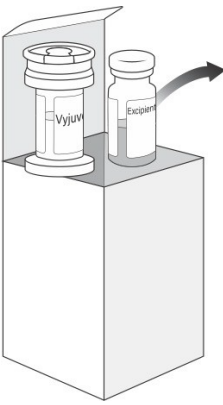
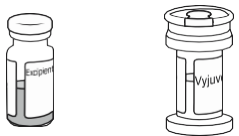
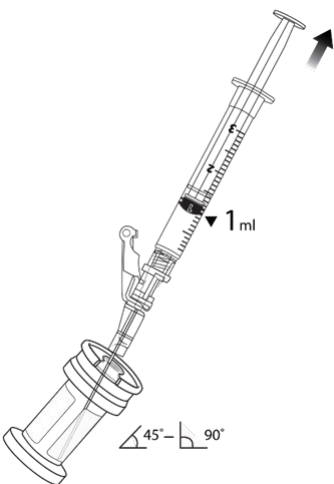
Przygotowanie przed podaniem

W celu przygotowania produktu leczniczego Vyjuvek należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją.

Każde opakowanie tekturowe zawiera jedną fiolkę z zawiesiną (1 ml możliwej do pobrania objętości zawierającej 5×10^9 PFU) i jedną fiolkę z żelem stanowiącym podłoże (1,5 ml).

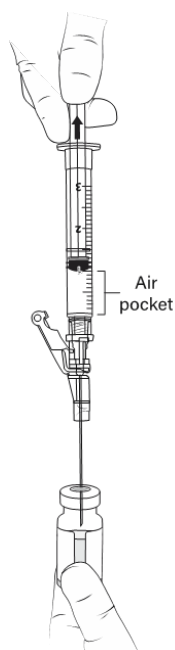
Stężenie produktu leczniczego po zmieszaniu wynosi 2×10^9 PFU/ml.

Tabela 5. Instrukcja przygotowania przed podaniem

Przed użyciem należy wyjąć zamrożone fiolki z opakowania tekturowego i pozostawić w temperaturze pokojowej (Krok 1). Po rozmrożeniu fiolek (tj. po około 30 minutach) nie można ich ponownie zamrażać (Krok 2). Obejrzyć fiolkę z zawiesiną. Zawiesina może zawierać białe lub białawe cząstki stałe, których obecność wynika z właściwości produktu leczniczego. Zawiesina może mieć barwę od opalizującej żółtej do bezbarwnej. Nie stosować tego leku w przypadku zauważenia przebarwień. Obejrzyć fiolkę z żelem. Żel ma postać przejrzystego, bezbarwnego, lepkiego żelu. Nie stosować żelu w przypadku zauważenia cząstek stałych lub przebarwień. Delikatnie obrócić fiolkę z zawiesiną 4–5 razy, aby wymieszać zawartość. Zdjąć wieczka z fiolek i wyczyścić korki fiolek za pomocą gazika nasączonego alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia.	Krok 1 	Krok 2  Fiolka z żelem (po lewej) Fiolka z zawiesiną leku Vyjuvek (po prawej)
Stosując technikę aseptyczną, pobrać 1 ml rozmrożonej zawiesiny (Krok 1) za pomocą strzykawki o pojemności 3 ml i igły (np. 16 G lub 18 G). Przenieść 1 ml rozmrożonej zawiesiny do rozmrożonej fiolki z żelem. (Krok 2).	Krok 1  Fiolka z zawiesiną leku Vyjuvek	Krok 2  Fiolka z żelem

Nie wyjmując igły z fiolki z żelem, pociągnąć igłę tak, aby znalazła się nad powierzchnią cieczy, usunąć 1 ml powietrza (kieszon powietrzna), aby odpowietrzyć fiolkę z żelem po dodaniu 1 ml zawiesiny leku Vyjuvek, i dopiero wówczas wyjąć strzykawkę oraz igłę i wyrzucić je.

Fiolka z połączonymi zawiesiną i żelem będzie w pozostałej części instrukcji nazywana fiolką z lekiem Vyjuvek.



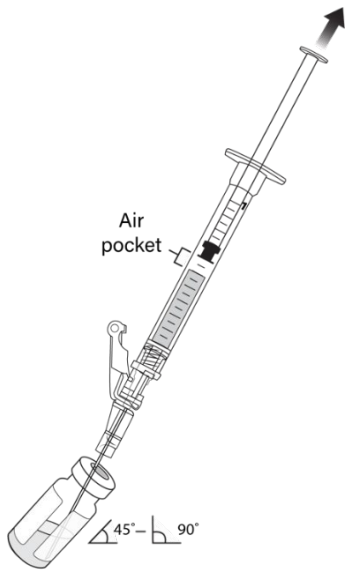
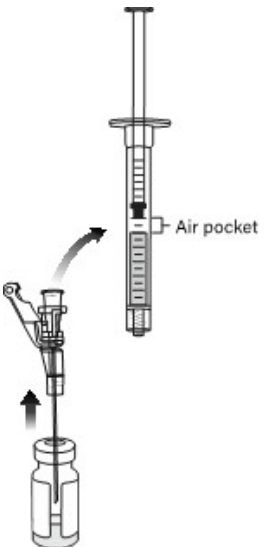
Fiolka z lekiem Vyjuvek

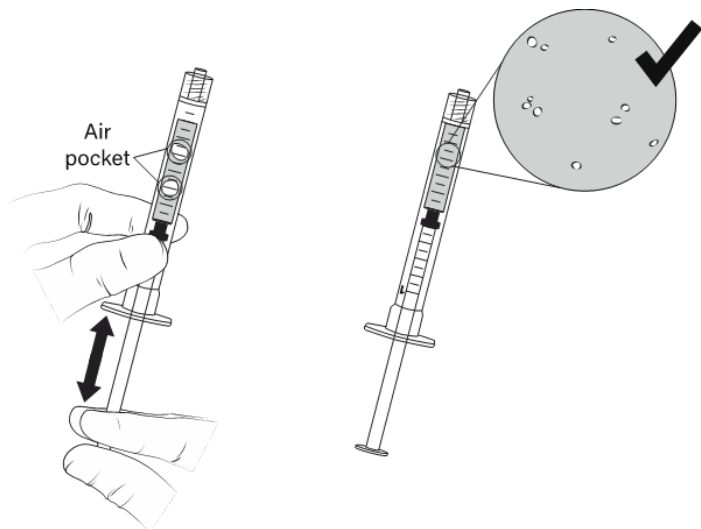
Umieścić gazik nasączony alkoholem na korku fiolki z żelem i energicznie potrząsać fiolką ręcznie przez co najmniej 10 sekund. Żel stanowiący podłoże powinien połączyć się z zawiesiną, tworząc jednorodny żel.

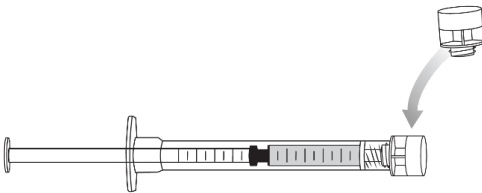
Obejrzyć fiolkę z lekiem Vyjuvek. Żel z substancją czynną może zawierać białe lub białawe cząstki stałe, których obecność wynika z właściwości produktu leczniczego. Produkt leczniczy po wymieszaniu, podobnie jak zawiesina, może mieć barwę od opalizującej żółtej do bezbarwnej. Nie stosować tego leku w przypadku zauważenia przebarwień.



Fiolka z lekiem Vyjuvek

Podłączyć nową igłę (np. 16 G lub 18 G) do strzykawki o pojemności 1 ml i powoli pobrać 0,5 ml leku Vyjuvek (Krok 1). Nie należy odwracać fiolki w celu pobrania leku Vyjuvek za pomocą strzykawki. Nie wyjmując igły z fiolki, unieść koniec igły nad powierzchnię leku Vyjuvek i odłączyć strzykawkę, pozostawiając igłę w korku fiolki (Krok 2). Może powstać kieszeń powietrzna, jest to normalne zjawisko.	Krok 1 	Krok 2 
Fiolka z lekiem Vyjuvek		

Delikatnie poruszyć tłoczkiem do góry i do dołu, aby usunąć kieszeń powietrzną. NIE stukać w tym celu w strzykawkę. Mogą pozostać małe pęcherzyki powietrza, jest to normalne zjawisko.	
--	---

Nałożyć nasadkę na strzykawkę i odłożyć na bok.	
--	--

Następną strzykawkę o pojemności 1 ml podłączyć do igły znajdującej się w korku fiolki z żelem, pobrać 0,5 ml leku Vyjuvek, usunąć kieszeń powietrzną i nałożyć nasadkę na strzykawkę. Możliwa do pobrania objętość wynosi 2,0 ml (4×10^9 PFU).

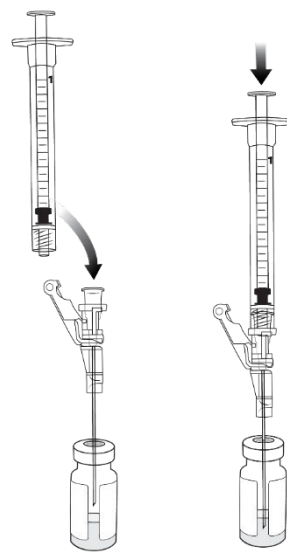
Powtórzyć w stosownych przypadkach w zależności od zalecanego dawkowania.

Oznaczyć strzykawkę etykietą z identyfikatorem pacjenta, nazwą produktu leczniczego, numerem serii, terminem ważności (EXP) i warunkami przechowywania. Nie zakrywać na strzykawce podziałki niezbędnej do podania.

Umieścić zamkniętą nasadką strzykawki z lekiem Vyjuvek w zamykanej plastikowej torebce.

Oznaczyć plastikową torebkę etykietą z identyfikatorem pacjenta, nazwą produktu leczniczego, numerem serii, terminem ważności (EXP) i warunkami przechowywania.

W tym samym tygodniu nie można użyć więcej niż 2 ml leku (cztery strzykawki o pojemności 0,5 ml), ponieważ jest to maksymalna dawka tygodniowa.



Umieścić zamykaną plastikową torebkę ze strzykawkami z lekiem Vyjuvek w odpowiednim izolowanym pojemniku transportowym (pojemniku zewnętrznym), aby podczas transportu leku utrzymać odpowiednią temperaturę od 2°C do 8°C i w celu ochrony leku przed światłem.

Pojemnik zewnętrzny musi być całkowicie zamknięty na czas transportu.

Pojemnik zewnętrzny przeznaczony do transportu przygotowanych strzykawek z lekiem Vyjuvek otworzyć dopiero w miejscu podania.

Odbiór i przechowywanie w miejscu podania

Po otrzymaniu pojemnika zewnętrznego należy go przechowywać w bezpiecznym, czystym miejscu wolnym od potencjalnych zanieczyszczeń i niedostępnym dla dzieci, w temperaturze pokojowej.

Tylko osoba odpowiedzialna za podawanie powinna otwierać pojemnik zewnętrzny.

Przed użyciem osoba odpowiedzialna za podawanie powinna sprawdzić, czy pojemnik zewnętrzny jest

nienaruszony i czy nie ma oznak wycieku (patrz punkt 4.2).

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

W razie przypadkowego narażenia należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

Wszystkie powierzchnie, które mogły mieć kontakt z beremagene geperpavec, należy oczyścić, a wszystkie wycieki zdezynfekować środkiem wirusobójczym, takim jak 70-proc. alkohol izopropylowy, 6-proc. nadtlenek wodoru lub <0,4-proc. chlorek amonu.

W razie przypadkowego narażenia przez rozpryskanie w oczy lub na błony śluzowe należy płukać je czystą wodą przez co najmniej 5 minut.

W przypadku kontaktu z nieuszkodzoną skórą bądź zakłucia się igłą strzykawki należy dokładnie oczyścić dane miejsce wodą z mydłem lub środkiem dezynfekującym.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady (np. fiolka, strzykawka, igła, materiały czyszczące), które mogły mieć kontakt z produktem leczniczym Vyjuvek, należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

Opatrunki należy zdezynfekować środkiem wirusobójczym, takim jak 70-proc. alkohol izopropylowy, 6-proc. nadtlenek wodoru lub <0,4-proc. chlorek amonu, a zdezynfekowane opatrunki umieszczone w osobnej, szczelnie zamkniętej plastikowej torebce usunąć wraz z odpadami domowymi lub zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8 NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1918/001

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.04.2025

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23.04.2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>