

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyjuvek 5×10^9 jednotek tvořících plaky/ml suspenze a gel pro přípravu gelu

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Beremagen geperpavek je vektor pro genovou terapii založený na replikačně defektním *herpes simplex* viru typu 1 (HSV-1), který byl geneticky modifikován tak, aby exprimoval protein lidského kolagenu typu VII (COL7) pod kontrolou promotoru lidského cytomegaloviru (hCMV).

Beremagen geperpavek je produkován ve Vero buňkách technologií rekombinantní DNA.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna injekční lahvička obsahuje beremagen geperpavek, přičemž 1 ml extrahovatelného objemu suspenze obsahuje 5×10^9 jednotek tvořících plaky (PFU).

Po smíchání 1 ml suspenze s gelem obsahuje přípravek Vyjuvek 5×10^9 PFU ve 2,5 ml. Extrahovatelný objem je 2,0 ml (4×10^9 PFU).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Suspenze a gel pro přípravu gelu.

Po rozmrazení má suspenze barvu od opalizující žluté až po bezbarvou.

Gel je po rozmrazení čirý a viskózní.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vyjuvek je indikován k léčbě ran u pacientů s dystrofickou bulózní epidermolýzou s mutací (mutacemi) v genovém řetězci *kolagenu typu VII alfa 1 (COL7A1)*, a to od narození.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Vyjuvek mají zahájit zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s léčbou pacientů s dystrofickou bulózní epidermolýzou.

Dávkování

Přípravek Vyjuvek se podává na kůži, a to na ránu (rány) jednou týdně v malých kapkách v mřížkovitém vzoru, ve vzdálenosti přibližně 1 cm x 1 cm od sebe. Při každé návštěvě v rámci léčby nemusí být možné ošetřit všechny rány.

Doporučená maximální celková týdenní dávka pro děti od narození až do věku 3 let je 1 ml (2×10^9 PFU). Doporučená maximální celková týdenní dávka pro děti starší 3 let, dospívající a dospělé je 2 ml (4×10^9 PFU).

Přípravek Vyjuvek má být aplikován na rány, dokud se neuzavřou, a teprve poté má být k léčbě zvolena nová rána (nové rány). Pokud se dříve léčené rány znovu otevřou, je třeba upřednostnit jejich ošetření jednou týdně. Pokud se žádné rány nevyskytují, nesmí být přípravek Vyjuvek podáván.

Tabulka níže uvádí referenční dávky na přibližné velikosti ran u dětí, dospívajících a dospělých.

Tabulka 1. Dávka podle plochy rány

Plocha rány (cm ²)*	Dávka (PFU) ^a	Objem (ml)
< 20	< 4×10^8	< 0,2
20 až < 40	4×10^8 až < 8×10^8	0,2 až < 0,4
40 až 60	8×10^8 až < $1,2 \times 10^9$	0,4 až < 0,6
60 až < 200	$1,2 \times 10^9$ až < 4×10^9	0,6 až < 2

PFU = jednotky tvořící plaky.

a: Maximální dávka u dětí mladších 3 let je 1 ml (2×10^9 PFU).

Pokud dojde k vynechání dávky, je třeba přípravek Vyjuvek podat co nejdříve a poté je třeba obnovit jeho podávání jednou týdně.

Zvláštní populace

Starší populace

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (viz bod 4.4). Při jeho přípravě, podávání a likvidaci je třeba dodržovat příslušná opatření. Při zacházení s přípravkem Vyjuvek je třeba používat osobní ochranné prostředky (např. rukavice, roušku a ochranu očí).

Těhotné ženy nesmí přípravek Vyjuvek připravovat ani podávat a musí se vyhnout přímému kontaktu s ošetřenými ranami nebo obvazy z ošetřených ran (viz bod 6.6).

Podání

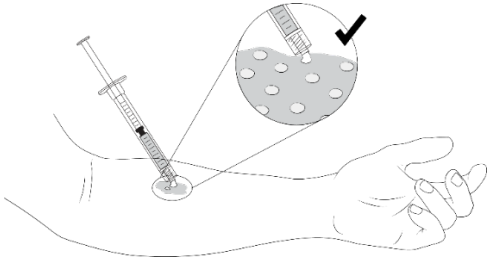

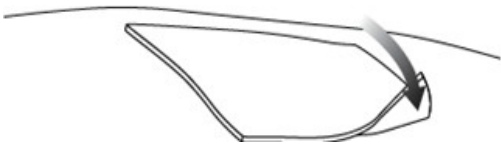
Pouze kožní podání na rány.

Před kožním podáním musí být suspenze a gel rozmrazeny a suspenze musí být v lékárně smíchána s gelem. Podrobný návod k přípravě, doba použitelnosti po smíchání, podání, opatření v případě náhodné expozice, logistika a likvidace přípravku Vyjuvek, viz body 6.3 a 6.6.

Přípravek Vyjuvek má aplikovat zdravotnický pracovník, a to buď ve zdravotnickém zařízení (např. na klinice), nebo v domácím prostředí. Pokud to zdravotnický pracovník uzná za vhodné, mohou přípravek Vyjuvek aplikovat po zaškolení i pacienti nebo pečující osoby.

Rány je třeba před kožním podáním opatrně vyčistit přípravkem, který neobsahuje virucidní látku. Léčivé přípravky a masti v oblasti rány je třeba odstranit a ránu před podáním přípravku Vyjuvek vyčistit, aby nedošlo ke snížení účinnosti přípravku (viz bod 4.5).

Tabulka 2. Návod k podání

<p>Krok 1. Injekční stříkačku s přípravkem Vyjuvek je třeba před první aplikací připravit tak, že se píst stlačí dolů a poté se povytáhne nahoru, aby se na hrotu stříkačky vytvořila malá kapka přípravku.</p>	
<p>Krok 2. Přípravek Vyjuvek má být aplikován na vybranou ránu v malých kapkách vzdálených od sebe přibližně 1 cm x 1 cm (na šířku špičky prstu), přičemž se rány dotknou pouze kapky.</p> <p>Do kontaktu s kůží smí přijít pouze gel. Hrot injekční stříkačky se nesmí dotknout pokožky, aby nedošlo ke kontaminaci gelu v injekční stříkačce.</p>	
<p>Krok 3. Po podání přípravku Vyjuvek na ránu je třeba přiložit hydrofobní obvaz, který je třeba zastříhnout na velikost mírně větší, než je rána. Velikost obvazu však může být uzpůsobena dle přání pacienta.</p> <p>Jakmile jsou kapky přípravku Vyjuvek přikryty hydrofobním obvazem, vytvoří se v ráně tenká rovnoměrná vrstva přípravku Vyjuvek.</p>	
<p>Krok 4. Standardní obvaz má být zastřížen na velikost větší, než je velikost hydrofobního obvazu. Přes hydrofobní obvaz se umístí standardní obvaz, aby se zabránilo přenesení gelu na jiné části těla nebo na osoby, které jsou s pacientem v blízkém kontaktu.</p>	

Obvazy mají zůstat na ráně přibližně po dobu 24 hodin po aplikaci přípravku Vyjuvek. Po odstranění obvazů na přípravku Vyjuvek může pacient pokračovat ve standardní péči.

Přípravek Vyjuvek se má podávat každý týden až do uzavření ran. Pokud se dříve léčené rány opět otevrou, je třeba přípravek Vyjuvek aplikovat znovu. Pokud se žádné rány nevyskytují, nesmí být přípravek Vyjuvek podáván.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Spinocelulární karcinom

Přípravek Vyjuvek se nesmí aplikovat na rány s potvrzenou diagnózou spinocelulárního karcinomu nebo s podezřením na něj. U pacientů, u nichž se vyvine spinocelulární karcinom, však lze přípravek Vyjuvek nadále aplikovat na jiné rány.

Přenos infekčního agens

Beremagen geperpavek se v buňkách nereplikuje a neintegruje se do nativní DNA ani s ní jinak neinteraguje.

Přestože je beremagen geperpavek testován z hlediska sterility, existuje riziko přenosu infekčního agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Vyjuvek, proto musí po ošetření sledovat u pacientů známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Osoby, které manipulují s beremagenem geperpavekem nebo pomáhají při výměně obvazů, musí používat ochranné prostředky (viz bod 6.6).

Těhotné ženy nesmí manipulovat s odpadem z obvazů. Pečující osoby nebo zdravotničtí pracovníci, kteří gel aplikují, musí dodržovat požadavek na přikrytí ran obvazy. Pacientům se má také doporučit, aby se nedotýkali oblastí ran ani si je neškrábali, aby nedošlo ke kontaminaci jiných částí těla nebo osob, které jsou s nimi v blízkém kontaktu.

Dlouhodobé následné sledování

Předpokládá se, že pacienti budou zařazeni do neintervenci studie ve více zemích, která bude posuzovat dlouhodobou bezpečnost beremagenu geperpaveku v reálných podmínkách.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Vyjuvek. Interakce s topickými léčivými přípravky nebyly v klinických studiích zkoumány. Současně s přípravkem Vyjuvek nemají být podávány jiné topické léčivé přípravky.

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Vyjuvek nebo po ní nebyla studována. Neexistují žádné údaje, které by naznačovaly, že přípravek Vyjuvek může narušit schopnost organismu přiměřeně reagovat na živé virové vakcíny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání beremagenu geperpaveku těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nejsou dostatečné (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Vyjuvek se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se beremagen geperpavek vylučuje do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence / děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit či přerušit podávání přípravku Vyjuvek.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné neklinické ani klinické studie hodnotící vliv beremagenu geperpaveku na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje

Přípravek Vyjuvek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Osmnáct (58 %) pacientů v klinické studii hlásilo alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly zimnice (9,7 %) a pruritus (9,7 %).

Žádné nežádoucí účinky nevedly k ukončení léčby.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Pokud není uvedeno jinak, jsou frekvence nežádoucích účinků založeny na frekvencích všech kauzálních nežádoucích účinků zjištěných u 31 pacientů vystavených beremagenu geperpaveku během mediánu doby trvání 25 týdnů v randomizované intraindividuální placebem kontrolované studii fáze 3. Podrobnosti o hlavních charakteristikách pacientů v klinické studii viz bod 5.1.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky podle třídy orgánových systémů, preferovaného termínu a frekvence dle databáze MedDRA. V rámci každé skupiny frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů Preferovaný termín	Všichni pacienti (n = 31)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
kašel	časté
rinorea	časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
pruritus	časté
erytém	časté
vyrážka	časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
zimnice	časté

Pediatrická populace

Z 31 pacientů ve studii fáze 3 bylo 19 (61 %) pediatrických pacientů (ve věku 17 let nebo mladších), včetně 3 (9,7 %) pacientů ve věku 3 let nebo mladších. Z 19 pediatrických pacientů bylo 8 dívek (42 %).

Vzhledem k identitě přípravku a cestě jeho podání a lokalizovanému omezení se očekává, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků budou u dětí stejné jako u dospělých.

Imunogenita

Po kožním podání přípravku Vyjuvek byla prokázána minimální systémová expozice vektorům. Protilátky proti virovému vektoru (HSV-1) a transgennímu proteinu (COL7) byly hodnoceny u podskupiny pacientů v randomizované intraindividuální placebem kontrolované klinické studii. Celkem 64 % (14/22) hodnocených pacientů vykazovalo na začátku studie pozitivní protilátky proti HSV-1. Celkem 6 z 8 HSV-1 séronegativních pacientů vykázalo sérokonverzi do 26. týdne po léčbě přípravkem Vyjuvek. U pacientů, u nichž byly k dispozici odpovídající vzorky séra na začátku a na konci studie, byly protilátky proti proteinu COL7 zjištěny u 72 % (13/18) pacientů léčených přípravkem Vyjuvek po dobu až 26 týdnů. Neutralizační imunita nebyla pozorována při první ani při opakované expozici přípravku Vyjuvek. Vliv sérokonverze na udržení účinku léčby není znám, protože údaje po 26 týdnech léčby nejsou k dispozici.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování přípravkem Vyjuvek. V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpůrná léčba dle uvážení ošetřujícího zdravotnického pracovníka.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky pro léčbu ran a vředů, přípravky podporující tvorbu jizev,
ATC kód: D03AX16

Mechanismus účinku

Beremagen geperpavek je genová terapie založená na uměle upraveném, replikačně defektním *herpes simplex* viru typu 1 (HSV-1) kódovaném genem COL7A1, která cílí na základní genetickou příčinu dystrofické bulózní epidermolýzy. Vektor HSV-1 patří do skupiny lidských herpetických virů (HHV), které jsou tvořeny dvouřetězcovou DNA. Po kožním podání na rány může beremagen geperpavek transdukovat keratinocyty i fibroblasty. Po vstupu beremagenu geperpaveku do buněk se vektorový genom uloží v jádře, aniž by se integroval do DNA hostitelské buňky nebo ji jinak narušil. Po vstupu do jádra je zahájena transkripce kódovaného lidského genu *COL7A1*. Výsledné transkripty umožňují produkci a sekreci kolagenu COL7 buňkou ve zralé formě. Tyto molekuly COL7 se uspořádají do dlouhých tenkých svazků, které tvoří kotvící fibrily. Kotvící fibrily drží epidermis a dermis pohromadě a jsou nezbytné pro udržení integrity kůže.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Vyjuvek u osob ve věku od jednoho roku s dystrofickou bulózní epidermolýzou s mutací (mutacemi) v genu *COL7A1* byla hodnocena v randomizované kontrolované studii. Všichni pacienti ve studii vykazovali dystrofickou bulózní epidermolýzu s geneticky potvrzenou mutací (mutacemi) v genu *COL7A1*. U každého pacienta byly vybrány dvě srovnatelné rány, které byly randomizovány tak, aby byla po dobu 26 týdnů prováděna týdně buď kožní aplikace beremagenu geperpaveku, nebo kožní aplikace placebo (pouze gelu). Celková maximální týdenní dávka byla

definována podle věkové kategorie: pacientům ve věku ≥ 6 měsíců až < 3 roky byla podávána dávka $1,6 \times 10^9$ PFU/týden, pacientům ve věku ≥ 3 roky až < 6 let byla podávána dávka $2,4 \times 10^9$ PFU/týden a pacientům ve věku ≥ 6 let byla podávána dávka $3,2 \times 10^9$ PFU/týden.

Do studie bylo zařazeno 31 pacientů (20 mužů a 11 žen), z čehož bylo 30 pacientů s autozomálně recesivní dystrofickou bulózní epidermolýzou a jedna osoba s autozomálně dominantní dystrofickou bulózní epidermolýzou. Velikost primárních ran ošetřovaných beremagenem geperpavekem se pohybovala od 2 do 57 cm², přičemž 74 % ran mělo velikost < 20 cm² a 19 % ran bylo od 20 do < 40 cm². Velikost ran ošetřovaných placebo gelem se pohybovala od 2 do 52 cm², přičemž 71 % ran bylo < 20 cm² a 26 % ran mělo velikost 20 až < 40 cm². Největší velikost ošetřované sekundární rány byla ≥ 130 cm². Průměrný věk pacientů byl 17 let (1 rok až 44 let), z čehož 61 % bylo pediatrických pacientů (n=19, věk 1 až < 17 let) a 9,7 % pacientů bylo mladších 3 let. Celkem 64 % pacientů byli běloši, 19 % Asijsci a zbytek tvořili američtí indiáni nebo původní obyvatelé Aljašky.

Účinnost byla hodnocena na základě lepšího hojení ran definovaného jako rozdíl v podílu úplného (100%) uzavření ran ve 24. týdnu potvrzeného při dvou po sobě jdoucích návštěvách v rámci studie s odstupem 2 týdnů při hodnocení ve 22. a 24. týdnu nebo ve 24. a 26. týdnu, a to mezi ranami ošetřenými beremagenem geperpavekem a ranami ošetřenými placebo gelem. Účinnost byla hodnocena také podle rozdílu v podílu úplného uzavření rány hodnoceného v 8. a 10. týdnu nebo v 10. a 12. týdnu mezi ranami ošetřenými beremagenem geperpavekem a ranami ošetřenými placebo gelem. Úplné zhojení rány bylo definováno jako 100% uzavření rány z přesně vymezené oblasti rány zvolené na začátku léčby, specifikované jako opětovná epitelizace kůže bez drenáže, a bylo hodnoceno při dvou po sobě jdoucích návštěvách s odstupem dvou týdnů. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4. Primární cílový parametr a klíčový sekundární cílový parametr*

Časové body hodnocení uzavření rány	Primární rány ošetřené beremagenem geperpavekem (n = 31)	Primární rány ošetřené placebem (n = 31)	Absolutní rozdíl (95% CI)	hodnota p
Primární cílový parametr: úplné zhojení rány po 6 měsících†‡	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24–68 %)	0,002
Klíčový sekundární cílový parametr: úplné zhojení rány po 3 měsících‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29–73 %)	$< 0,001$

*Primární a klíčové sekundární cílové parametry byly analyzovány u populace s léčebným záměrem. K zohlednění chybějících údajů byly použity metody vícenásobné imputace. Frakční počty jsou způsobeny postupem vícenásobné imputace použitým pro analýzu. Testování hypotézy bylo provedeno pomocí exaktního McNemarova testu.

†Primární rány byly hodnoceny ve 22. a 24. týdnu nebo ve 24. a 26. týdnu.

‡Primární rány byly hodnoceny v 8. a 10. týdnu nebo v 10. a 12. týdnu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V konfirmační studii byla hodnocení systémové expozice prováděna při týdenních návštěvách zdravotnického zařízení, a to kvantifikací genomů beremagenu geperpaveku ve vzorcích krve a moči (vylučování vektorů) pomocí validovaného testu qPCR. Všechny vzorky krve a všechny vzorky moči odebrané v průběhu studie byly kromě jednoho vzorku moči u všech subjektů pod mezí detekce/kvantifikace, což svědčí o tom, že u pacientů nedošlo k významné systémové expozici vektoru.

Klinická farmakokinetika a vylučování

Studie biodistribuce a vylučování vektorů byly podpůrné a naznačovaly, že po lokálním kožním podání beremagenu geperpaveku nedošlo k systémové expozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém podání i po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie vývojové a reprodukční toxicity na zvířatech nebyly provedeny.

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení účinků beremagenu geperpaveku na kancerogenezi, mutagenezi či poruchu fertility.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Suspenze

Glycerol (E 422)

Chlorid sodný

Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)

Chlorid draselný (E 508)

Hydrogenfosforečnan draselný (E 340)

Gel

Hypromelóza (E 464)

Trometamol

Chlorid sodný

Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)

Hydrogenfosforečnan draselný (E 340)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené krabičky

2 roky při uchovávání v mrazničce.

Po rozmrazení

Pokud není k dispozici mraznička, lze krabičku (krabičky) uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 1 měsíce.

Po uchovávání v chladničce se léčivý přípravek nesmí znovu zmrazit.

Po smíchání

Chemická a fyzikální stabilita po smíchání byla prokázána na dobu 168 hodin (7 dnů) při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po smíchání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud smíchání neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Injekční stříkačky mohou být uchovávány při pokojové teplotě po dobu až 8 hodin.

Podmínky pro přepravu smíchaného přípravku

Smíchaný přípravek přepravujte na místo podání při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené krabičky

Uchovávejte zmrazené při teplotě -15 °C až -25 °C. Přepravujte zmrazené (< -20°C).

Před rozmrazením uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

Po rozmrazení a smíchání

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení a smíchání jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna krabička s přípravkem Vyjuvek obsahuje jednu injekční lahvičku se suspenzí a jednu injekční lahvičku s gelem.

Suspenze

1 ml extrahovatelného objemu, který obsahuje 5×10^9 PFU v injekční lahvičce z cyklo-olefinového kopolymeru s termoplastickým elastomerovým uzávěrem a zeleným víčkem.

Gel

1,5 ml naplněného objemu v samostatné injekční lahvičce (sklo třídy I) s brombutylovou elastomerovou zátkou a modrým víčkem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (viz bod 4.4). Při jeho přípravě, podávání a likvidaci je třeba dodržovat příslušná opatření. Při zacházení s přípravkem Vyjuvek je třeba používat osobní ochranné prostředky (např. rukavice, roušku a ochranu očí).

Těhotné zdravotnické pracovníce nebo pečující osoby nesmí přípravek Vyjuvek podávat a nesmí přijít do přímého kontaktu s ošetřenými ranami ani s žádným materiálem, který byl v kontaktu s ošetřenými ranami.

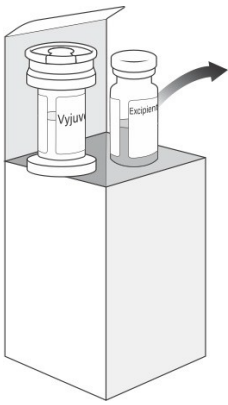
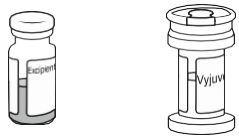
Příprava před podáním

Při přípravě před podáním přípravku Vyjuvek postupujte podle níže uvedeného návodu.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku se suspenzí (extrahovatelný objem 1 ml obsahující 5×10^9 PFU) a jednu injekční lahvičku s pomocným gelem (1,5 ml).

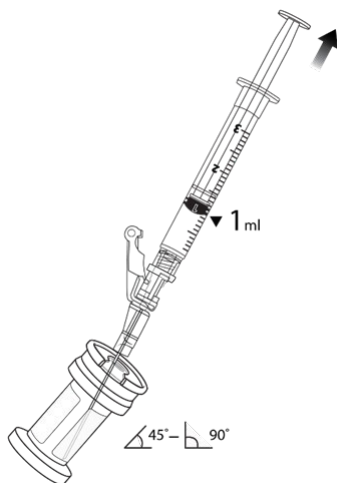
Koncentrace léčivého přípravku po smíchání je 2×10^9 PFU/ml.

Tabulka 5. Příprava před podáním

	Krok 1	Krok 2
<p>Před použitím je třeba zmrazené injekční lahvičky vyjmout z krabičky a ponechat při pokojové teplotě (krok 1).</p> <p>Po rozmrazení injekčních lahviček (za dobu přibližně 30 minut) je nelze znovu zmrazit (krok 2).</p> <p>Vizuálně zkontrolujte injekční lahvičku se suspenzí. Suspenze může obsahovat bílé až téměř bílé částice, které jsou v přípravku přirozeně přítomny. Suspenze může mít různou barvu – od opalizující žluté až po bezbarvou. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakékoli změny zbarvení.</p> <p>Vizuálně zkontrolujte injekční lahvičku s gelem. Gel má být čirý, bezbarvý a viskózní. Nepoužívejte gel, pokud si všimnete, že obsahuje jakékoli částice nebo že došlo ke změně zbarvení.</p> <p>Injekční lahvičku se suspenzí opatrně čtyřikrát až pětkrát obraťte, aby se obsah promísil.</p> <p>Odstraňte víčka z injekčních lahviček a vyčistěte zátky všech injekčních lahviček tamponem napuštěným alkoholem. Nechte oschnout.</p>		 <p>Injekční lahvička s gelem (vlevo)</p> <p>Injekční lahvička se suspenzí přípravku Vyjuvek (vpravo)</p>
	Krok 1	Krok 2

Za použití aseptické techniky natáhněte 1 ml rozmrazené suspenze (**krok 1**) pomocí 3ml injekční stříkačky a jehly (např. 16G nebo 18G).

Přemístěte 1 ml rozmrazené suspenze do injekční lahvičky s rozmrazeným gelem (**krok 2**).



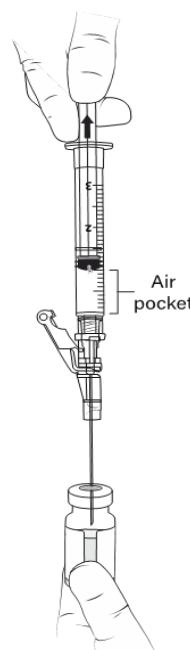
Injekční lahvička se suspenzí přípravku Vyjuvek



Injekční lahvička s gelem

Aniž byste vytáhl(a) jehlu z injekční lahvičky s gelem, povytáhněte jehlu tak, aby byla nad hladinou kapaliny. Odstraňte 1 ml vzduchu (**vzduchovou kapsu**), abyste injekční lahvičku s gelem po přidání 1 ml suspenze přípravku Vyjuvek odvzdušnil(a). Teprve poté vyjměte injekční stříkačku a jehlu a zlikvidujte je.

Injekční lahvička se suspenzí smíchanou s gelem bude v dalším textu tohoto návodu označována jako injekční lahvička s přípravkem Vyjuvek.



Injekční lahvička s přípravkem Vyjuvek

Na zátku injekční lahvičky s gelem položte tampon napuštěný alkoholem a injekční lahvičku důkladně ručně protřepávejte po dobu nejméně 10 sekund. Pomocný gel se má smísit se suspenzí a vytvořit homogenní gel.

Vizuálně zkontrolujte injekční lahvičku s přípravkem Vyjuvek. Gel obsahující léčivou látku může obsahovat bílé až téměř bílé částice, které jsou v přípravku přirozeně přítomny.

Smíchaný přípravek může mít stejně jako suspenze různou barvu – od opalizující žluté až po bezbarvou. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakékoli změny zbarvení.

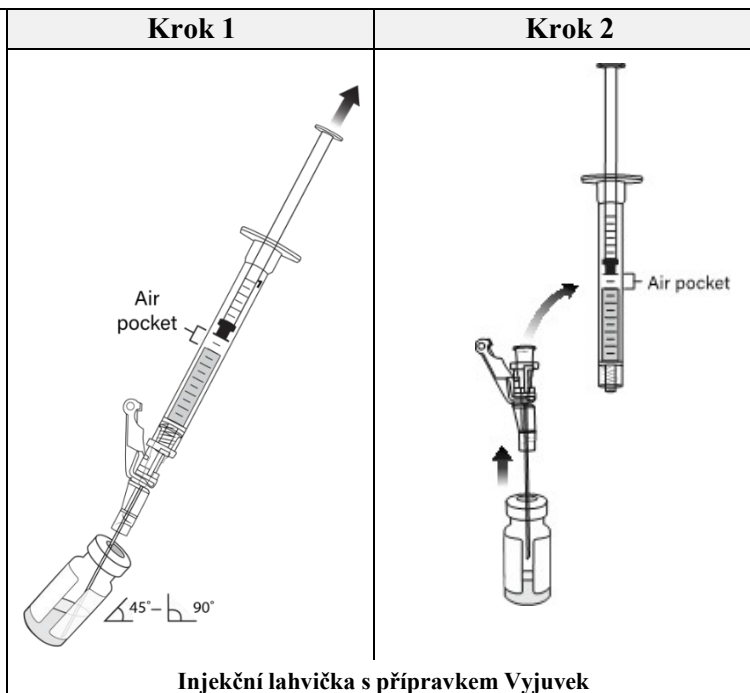


Injekční lahvička s přípravkem Vyjuvek

Nasaďte novou jehlu (např. 16G nebo 18G) na 1ml injekční stříkačku a pomalu natáhněte 0,5 ml přípravku Vyjuvek (**krok 1**). Při natahování přípravku Vyjuvek do injekční stříkačky injekční lahvičku neobracejte.

Aniž byste vytáhl(a) jehlu z injekční lahvičky, zvedněte hrot jehly nad přípravek Vyjuvek a odpojte injekční stříkačku, přičemž jehla zůstane v zátku injekční lahvičky (**krok 2**).

Může se vytvořit **vzduchová kapsa**, což je normální.

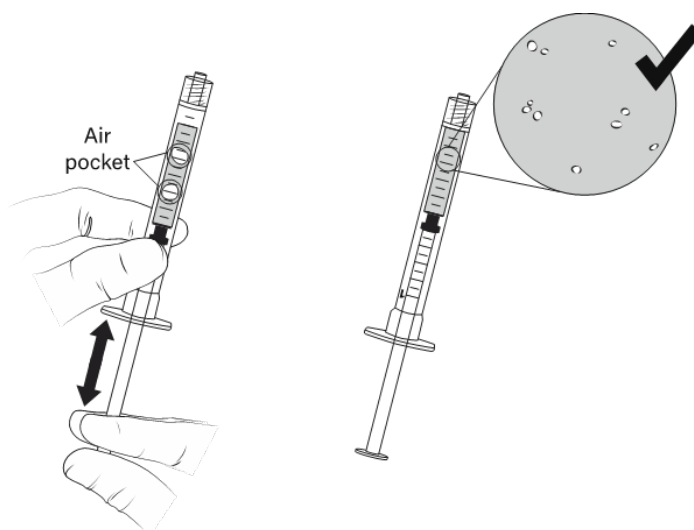


Injekční lahvička s přípravkem Vyjuvek

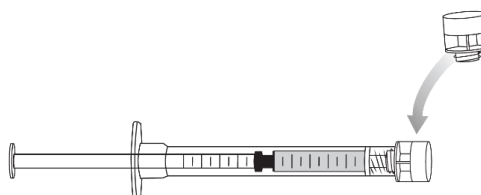
Opatrně posunujte pístem nahoru a dolů a odstraňte vzduchovou kapsu.

Na injekční stříkačku NESMÍTE poklepávat, abyste odstranil(a) vzduchovou kapsu.

V injekční stříkačce mohou zůstat malé bublinky, což je normální.



Injekční stříkačku opatřete ochranným víčkem a odložte ji.



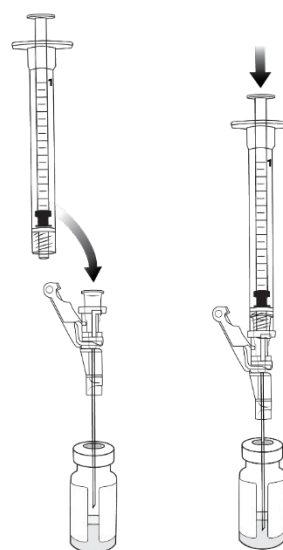
Vezměte další 1ml injekční stříkačku, připojte ji k jehle v zátce injekční lahvičky s gelem a natáhněte 0,5 ml přípravku Vyjuvek. Odstraňte vzduchovou kapsu a injekční stříkačku opatřete ochranným víčkem. Extrahovatelný objem je 2,0 ml (4×10^9 PFU).

Opakujte podle potřeby, abyste dosáhl(a) doporučeného dávkování.

Injekční stříkačku označte štítkem uvádějícím identifikační údaje pacienta, název přípravku, číslo šarže, dobu použitelnosti a podmínky uchování. Vyvarujte se zakrytí značení na injekční stříkačce, které je potřebné k podání.

Injekční stříkačky s přípravkem Vyjuvek opatřené ochranným víčkem vložte do uzavíratelného plastového sáčku.

Plastový sáček označte štítkem uvádějícím identifikační údaje pacienta, název přípravku, číslo šarže, dobu použitelnosti a podmínky uchování.



V jednom týdnu lze použít maximálně 2 ml (čtyři 0,5ml injekční stříkačky), což je maximální týdenní dávka.	
--	--

Vložte uzavíratelný plastový sáček s injekčními stříkačkami s přípravkem Vyjuvek do vhodného izolovaného terciárního obalu („vnějšího obalu“), aby byla zachována teplota při přepravě 2 °C – 8 °C, která je vhodná pro přepravu a k ochraně injekčních stříkaček před světlem.

Vnější obal musí být při přepravě zcela uzavřen.

Vnější obal určený k přepravě připravených injekčních stříkaček s přípravkem Vyjuvek otevřete až na místě podání.

Příjem a uchovávání v místě podání

Po obdržení vnějšího obalu uchovávejte vnější obal při pokojové teplotě na bezpečném místě, které je čisté, mimo dosah dětí a bez možnosti kontaminace.

Vnější obal smí otevřít pouze osoba odpovědná za podání přípravku.

Osoba odpovědná za podání přípravku má před použitím zkontrolovat, zda je vnější obal neporušený a zda nejeví známky netěsnosti (viz bod 4.2).

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice je třeba dodržovat místní pokyny pro farmaceutický odpad.

Všechny povrchy, které mohly přijít do styku s beremagenem geperpavekem, musí být očištěny a veškerý rozlitý přípravek musí být dezinfikován virucidním prostředkem, jako je 70% isopropylalkohol, 6% peroxid vodíku nebo chlorid amonný o koncentraci < 0,4%.

V případě náhodného vstříknutí do očí nebo na sliznice oplachujte postižené místo čistou vodou po dobu nejméně 5 minut.

V případě zasažení neporušené kůže nebo při poranění jehlou důkladně očištěte postižené místo mýdlem a vodou a/nebo dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad (např. injekční lahvička, injekční stříkačka, jehla, čisticí materiál), který mohl přijít do kontaktu s přípravkem Vyjuvek, musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro farmaceutický odpad.

Obvazy dezinfikujte virucidním prostředkem, jako je 70% isopropylalkohol, 6% peroxid vodíku nebo chlorid amonný o koncentraci < 0,4%. Dezinfikované obvazy vyhod'te v samostatném uzavřeném plastovém sáčku do domácího odpadu nebo je zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1918/001

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23.4.2025

10 DATUM REVIZE TEXTU

23.4.2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.