

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyjuvek 5×10^9 Plaque-bildende Einheiten/ml Suspension und Gel zur Herstellung eines Gels

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Beremagen geperpavec ist ein replikationsdefekter Herpes-Simplex-Typ-1 (HSV-1)-basierter Gentherapievektor, der genetisch modifiziert wurde, um das humane Typ-VII-Kollagen-Protein (COL7) unter der Kontrolle des humanen Cytomegalovirus (hCMV)-Promotors zu exprimieren.

Beremagen geperpavec wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Vero-Zellen hergestellt.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält ein entnehmbares Volumen von 1 ml Suspension mit 5×10^9 Plaque-bildenden Einheiten (Plaque-Forming Units, PFU) von Beremagen geperpavec.

Nach dem Mischen von 1 ml Suspension mit dem Gel enthält Vyjuvek 5×10^9 PFU in 2,5 ml. Das entnehmbare Volumen beträgt 2,0 ml (4×10^9 PFU).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Suspension und Gel zur Herstellung eines Gels.

Die Suspension ist nach dem Auftauen opaleszierend gelb bis farblos.

Das Gel ist nach dem Auftauen ein klares, viskoses Gel.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vyjuvek wird angewendet zur Wundbehandlung bei Patienten ab der Geburt mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) mit Mutation(en) im Gen für die *Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1)*.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vyjuvek sollte von Angehörigen der Gesundheitsberufe mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa eingeleitet werden.

Dosierung

Vyjuvek wird einmal wöchentlich kutan in kleinen Tröpfchen in einem gitterähnlichen Muster im

Abstand von etwa 1 cm voneinander auf die Wunde(n) appliziert. Eventuell ist es nicht möglich, bei jedem Behandlungstermin alle Wunden zu behandeln.

Die empfohlene maximale wöchentliche Gesamtdosis für Kinder von der Geburt bis zum Alter von 3 Jahren beträgt 1 ml (2×10^9 PFU). Die empfohlene maximale wöchentliche Gesamtdosierung für Kinder über 3 Jahren, Jugendliche und Erwachsene beträgt 2 ml (4×10^9 PFU).

Vyjuvek sollte auf Wunden aufgetragen werden, bis sie sich geschlossen haben, bevor eine oder mehrere neue zu behandelnde Wunden ausgewählt werden. Die wöchentliche Behandlung bereits behandelter und wieder geöffneter Wunden sollte priorisiert werden. Wenn keine Wunden vorhanden sind, sollte Vyjuvek nicht appliziert werden.

Die nachstehende Tabelle enthält Richtwerte zur Dosierung in Bezug auf die ungefähre Größe der Wunde bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Tabelle 1. Dosis nach Wundfläche

Wundfläche (cm ²)	Dosis (PFU) ^a	Volumen (ml)
< 20	$< 4 \times 10^8$	< 0,2
20 bis < 40	4×10^8 bis $< 8 \times 10^8$	0,2 bis < 0,4
40 bis < 60	8×10^8 bis $< 1,2 \times 10^9$	0,4 bis < 0,6
60 bis < 200	$1,2 \times 10^9$ bis $< 4 \times 10^9$	0,6 bis < 2

PFU = Plaque-bildende Einheiten (Plaque-Forming Units).

a: Die Höchstdosis bei Kindern unter 3 Jahren beträgt 1 ml (2×10^9 PFU).

Wird eine Dosis versäumt, sollte Vyjuvek so bald wie möglich angewendet werden. Anschließend sollte die wöchentliche Anwendung fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen (siehe Abschnitt 4.4). Während der Zubereitung, Anwendung und Entsorgung sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Beim Umgang mit Vyjuvek sollte persönliche Schutzausrüstung (z. B. Handschuhe, Maske und Augenschutz) getragen werden.

Schwangere Frauen sollten Vyjuvek nicht vorbereiten oder applizieren und einen direkten Kontakt mit den behandelten Wunden oder den Wundverbänden der behandelten Wunden vermeiden (siehe Abschnitt 6.6).

Anwendung

Nur zur kutanen Anwendung auf Wunden.

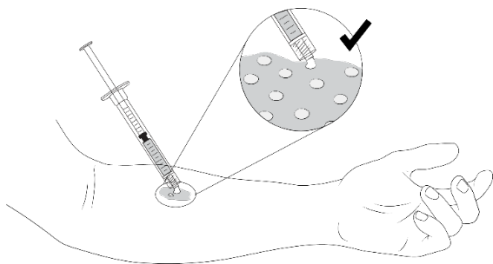
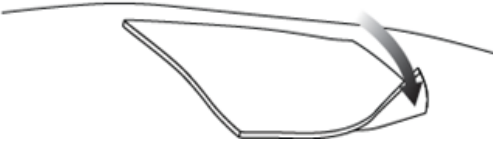
Vor der Anwendung auf der Haut müssen die Suspension und das Gel aufgetaut werden, und die Suspension muss in einer Apotheke mit dem Gel vermischt werden. Ausführliche Anweisungen zur Vorbereitung, zur Haltbarkeitsdauer nach dem Mischen, zur Anwendung, zu den im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifenden Maßnahmen, zur Logistik und zur Entsorgung von Vyjuvek sind in den Abschnitten 6.3 und 6.6 beschrieben.

Vyjuvek sollte von medizinischem Fachpersonal entweder in einem medizinischen Umfeld (z. B. Klinik) oder im häuslichen Umfeld appliziert werden. Falls die medizinische Fachkraft dies für

vertretbar hält, kann Vyjuvek auch von entsprechend geschulten Patienten oder Pflegepersonen appliziert werden.

Wunden sollten vor der kutanen Applikation vorsichtig mit einem Produkt gereinigt werden, das kein Viruzid enthält. Vor der Applikation von Vyjuvek sollten Arzneimittel und Salben im Wundbereich entfernt und die Wunde gereinigt werden, um sicherzustellen, dass die Aktivität von Vyjuvek nicht beeinträchtigt wird (siehe Abschnitt 4.5).

Tabelle 2. Schritte zur Applikation

Schritt 1. Die Spritze mit Vyjuvek sollte vor der ersten Applikation vorgefüllt werden, indem der Stempel nach hinten gezogen und dann wieder nach vorne gedrückt wird, damit sich an der Spitze der Spritze ein kleiner Tropfen Vyjuvek bildet.	
Schritt 2. Vyjuvek sollte in kleinen Tröpfchen mit einem Abstand von etwa 1 cm voneinander (Breite einer Fingerspitze) auf die ausgewählte Wunde aufgetragen werden, wobei nur das Tröpfchen die Wunde berühren darf. Nur das Gel sollte mit der Haut in Kontakt kommen. Die Spitze der Spritze sollte die Haut nicht berühren, um eine Kontamination des Gels in der Spritze zu verhindern.	
Schritt 3. Nach der Applikation von Vyjuvek auf die Wunde sollte ein hydrophober Verband angebracht werden. Der Verband sollte etwas größer sein als die Wunde, kann aber von der Größe her je nach Präferenz des Patienten variieren. Nachdem die Vyjuvek-Tropfen mit dem hydrophoben Verband abgedeckt worden sind, bildet sich innerhalb der Wunde eine dünne, gleichmäßige Vyjuvek-Schicht.	
Stufe 4. Der Standardverband sollte etwas größer sein als der hydrophobe Verband. Der Standardverband wird über dem hydrophoben Verband angebracht, um eine Verteilung des Gels auf andere Körperstellen oder die Übertragung des Gels bei engem Kontakt zu verhindern.	

Der Verband sollte nach dem Applizieren von Vyjuvek etwa 24 Stunden lang getragen werden. Sobald der Vyjuvek-Verband entfernt worden ist, kann der Patient mit seiner üblichen Standardpflege fortfahren.

Vyjuvek sollte weiterhin wöchentlich appliziert werden, bis sich die Wunden geschlossen haben. Wenn sich bereits behandelte Wunden wieder öffnen, sollte Vyjuvek erneut appliziert werden. Wenn keine Wunden vorhanden sind, sollte Vyjuvek nicht appliziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Plattenepithelkarzinom

Vyjuvek sollte nicht auf Wunden appliziert werden, bei denen es sich um ein Plattenepithelkarzinom (*squamous cell carcinoma* - SCC) mit bestätigter Diagnose oder Verdachtsdiagnose handelt. Vyjuvek kann bei Patienten, die ein SCC entwickeln, aber dennoch auf andere Wunden appliziert werden.

Übertragung eines Infektionserregers

Beremagen geperpavec repliziert nicht in Zellen und integriert sich nicht in die native DNA und interagiert auch nicht mit ihr.

Obwohl Beremagen geperpavec auf Sterilität getestet wird, besteht das Risiko einer Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Vyjuvek anwenden, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Personen, die Beremagen geperpavec handhaben oder beim Verbandwechsel assistieren, sollten Schutzausrüstung tragen (siehe Abschnitt 6.6).

Schwangere sollten den direkten Kontakt mit gebrauchten Verbänden vermeiden. Pflegepersonen oder Angehörige der Gesundheitsberufe, die das Gel applizieren, sollten die Anforderung zur Abdeckung der Wunden mit Verbänden einhalten. Den Patienten sollte außerdem geraten werden, das Berühren oder Kratzen von Wundstellen zu vermeiden, um eine Kontamination anderer Körperbereiche oder bei engem Kontakt zu vermeiden.

Langzeitnachsbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich an einer nicht-interventionellen, in mehreren Ländern durchgeführten Studie teilnehmen, um die Langzeitsicherheit von Beremagen geperpavec unter realen Bedingungen zu untersuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Vyjuvek durchgeführt. Wechselwirkungen mit topischen Arzneimitteln wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Es sollten keine anderen topischen Arzneimittel gleichzeitig mit Vyjuvek appliziert werden.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Vyjuvek wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor, die darauf hindeuten, dass Vyjuvek die Fähigkeit des Körpers, angemessen auf einen viralen Lebendimpfstoff zu reagieren, beeinträchtigen könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Beremagen geperpavec bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Vyjuvek während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Beremagen geperpavec beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Vyjuvek verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Vyjuvek zu unterbrechen ist. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine präklinischen oder klinischen Studien zur Beurteilung der Wirkung von Beremagen geperpavec auf die Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vyjuvek hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Achtzehn Patienten (58 %) in der klinischen Studie berichteten über mindestens eine unerwünschte Wirkung. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Schüttelfrost (9,7 %) und Juckreiz (9,7 %).

Keine der unerwünschten Wirkungen führte zum Behandlungsabbruch.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen auf der Häufigkeit aller kausalen unerwünschten Ereignisse bei 31 Patienten, die in der randomisierten Phase-III-Studie mit Placebokontrolle beim jeweils selben Patienten über einen medianen Zeitraum von 25 Wochen mit Beremagen geperpavec behandelt wurden. Siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu den wichtigsten Merkmalen von Patienten in der klinischen Studie.

In der folgenden Tabelle sind unerwünschte Wirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC), bevorzugter Bezeichnung und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind unerwünschte Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3. Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	Alle Teilnehmenden (N = 31)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Häufig
Rhinorrhoe	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Juckreiz	Häufig
Erythem	Häufig
Ausschlag	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Schüttelfrost	Häufig

Kinder und Jugendliche

Von den 31 Teilnehmenden in der Phase-III-Studie waren 19 (61 %) pädiatrische Patienten (im Alter von 17 Jahren oder darunter), darunter 3 (9,7 %) im Alter von 3 Jahren oder darunter. Von den 19 pädiatrischen Patienten waren 8 weiblich (42 %).

In Anbetracht der Art des Arzneimittels und der Art und der begrenzten Fläche seiner Applikation ist davon auszugehen, dass Häufigkeit, Art und Schwere unerwünschter Wirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

Immunogenität

Nach kutaner Applikation von Vyjuvek gab es nur minimale Anzeichen für eine systemische Vektorexposition. In der randomisierten Phase-III-Studie mit Placebokontrolle beim jeweils selben Patienten wurden Untersuchungen auf Antikörper gegen den viralen Vektor (HSV-1) und das Transgenprotein (COL7) in einer Teilgruppe von Studienteilnehmern durchgeführt. Insgesamt 64 % der untersuchten Studienteilnehmenden (14/22) waren zur Baseline positiv auf Anti-HSV-1-Antikörper. Bei 6 der 8 Teilnehmenden, die seronegativ auf Anti-HSV-1-Antikörper waren, kam es in Woche 26 nach der Behandlung mit Vyjuvek zu einer Serokonversion. Bei Studienteilnehmenden, von denen Serumprobenpaare vom Baseline-Zeitpunkt und Studienende vorlagen, wurden bei 72 % (13/18) der über einen Zeitraum von bis zu 26 Wochen mit Vyjuvek behandelten Studienteilnehmenden Anti-Drug-Antikörper (ADAs) gegen COL7 nachgewiesen. Es wurde keine neutralisierende Immunität bei der ersten oder wiederholten Vyjuvek-Exposition festgestellt. Die Auswirkungen einer Serokonversion auf die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit der Behandlung sind nicht bekannt, da über 26 Wochen hinaus keine Daten verfügbar sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung von Vyjuvek gemeldet. Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung empfohlen, die von der behandelnden medizinischen Fachkraft als notwendig erachtet wird.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren, Wundbehandlungsmittel, ATC-Code: D03AX16

Wirkmechanismus

Beremagen geperpavec ist eine Gentherapie auf der Grundlage eines technisch veränderten replikationsdefekten Herpes-Simplex-Virus 1 (HSV-1), der das COL7A1-Gen codiert, zur Behandlung der genetischen Ursache der dystrophen Epidermolysis bullosa. Der HSV-1-Vektor gehört zur Familie der humanen Herpesviren (HHV) der doppelsträngigen DNA-Viren. Bei kutaner Applikation auf die Wunden kann Beremagen geperpavec sowohl Keratinozyten als auch Fibroblasten transduzieren. Nachdem Beremagen geperpavec in die Zellen gelangt ist, wird das Vektorgenom in den Zellkern transportiert, wo es sich nicht in die Wirtszell-DNA integriert oder auf andere Weise damit interagiert. Sobald es sich im Zellkern befindet, wird die Transkription des codierten humanen *COL7A1* initiiert. Die resultierenden Transkripte ermöglichen die Produktion und Sezernierung von COL7 durch die Zelle in seiner reifen Form. Diese COL7-Moleküle ordnen sich zu langen, dünnen Bündeln an, die Verankerungsfibrillen bilden. Die Verankerungsfibrillen halten die Epidermis und die Dermis zusammen und sind für die Erhaltung der Hautintegrität von wesentlicher Bedeutung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Vyjuvek bei Patienten ab einem Jahr mit DEB und Mutation(en) im *COL7A1*-Gen wurde in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie untersucht. Bei allen Studienteilnehmenden lag DEB mit einer oder mehreren genetisch bestätigten Mutationen im *COL7A1*-Gen vor. Bei jeder/jedem Teilnehmenden wurden zwei vergleichbare Wunden ausgewählt und randomisiert, um 26 Wochen lang einmal wöchentlich entweder mit Beremagen geperpavec oder Placebo (nur Gel) durch kutane Applikation behandelt zu werden. Die maximale wöchentliche Gesamtdosis wurde auf der Grundlage der Alterskategorie definiert: Studienteilnehmende im Alter ≥ 6 Monate bis < 3 Jahre erhielten $1,6 \times 10^9$ PFU/Woche, Studienteilnehmende im Alter ≥ 3 Jahre bis < 6 Jahre erhielten $2,4 \times 10^9$ PFU/Woche und Studienteilnehmende im Alter ≥ 6 Jahre erhielten $3,2 \times 10^9$ PFU/Woche.

An der Studie nahmen 31 Patienten (20 männliche und 11 weibliche Patienten) teil, darunter 30 Studienteilnehmende mit autosomal-rezessiver DEB und ein/e Studienteilnehmende/r mit autosomal-dominanter DEB. Die Größe der mit Beremagen geperpavec behandelten primären Wunden reichte von 2 bis 57 cm², wobei 74 % der Wunden < 20 cm² und 19 % 20 bis < 40 cm² groß waren. Die Größe der mit Placebo-Gel behandelten Wunden reichte von 2 bis 52 cm², wobei 71 % der Wunden < 20 cm² und 26 % 20 bis < 40 cm² groß waren. Die größte behandelte sekundäre Wunde war ≥ 130 cm². Das mittlere Alter der Teilnehmenden betrug 17 Jahre (1 Jahr bis 44 Jahre), einschließlich 61 % pädiatrischer Patienten (n = 19, Alter 1 bis < 17 Jahre) und 9,7 % Patienten unter 3 Jahren. 64 % der Studienteilnehmenden waren Weiße, 19 % waren Asiaten und die übrigen Studienteilnehmenden waren amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas.

Die Wirksamkeit wurde auf der Grundlage einer verbesserten Wundheilung beurteilt, definiert als Differenz im Anteil vollständiger (100 %) Wundverschlüsse nach 24 Wochen zwischen den mit Beremagen geperpavec behandelten Wunden und den mit Placebo-Gel behandelten Wunden, bestätigt bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen im Abstand von 2 Wochen in den Wochen 22 und 24 oder in den Wochen 24 und 26. Die Wirksamkeit wurde auch anhand der Differenz im Anteil vollständiger Wundverschlüsse zwischen den mit Beremagen geperpavec behandelten Wunden und den mit Placebo-Gel behandelten Wunden in den Wochen 8 und 10 oder in den Wochen 10 und 12 beurteilt. Vollständige Wundheilung war definiert als 100%iger Wundverschluss in dem zur Baseline ausgewählten exakten Wundbereich, definiert als Reepithelialisierung der Haut ohne Wundflüssigkeit,

beurteilt bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen im Abstand von zwei Wochen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4. Primärer Endpunkt und wichtigster sekundärer Endpunkt*

Zeitpunkte der Beurteilung auf Wundverschluss	Primäre Wunden behandelt mit Beremagen geperpavec (N = 31)	Primäre Wunden behandelt mit Placebo (N = 31)	Absolute Differenz (95%-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt: vollständige Wundheilung nach 6 Monaten†	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24–68 %)	0,002
Wichtigster sekundärer Endpunkt: vollständige Wundheilung nach 3 Monaten‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29–73 %)	< 0,001

*Der primäre und der wichtigste sekundäre Endpunkt wurden in der *Intention-to-treat*-Population analysiert. Um fehlenden Daten Rechnung zu tragen, wurden Methoden mit multipler Imputation verwendet. Die fraktionellen Zählungen sind auf das für die Analyse verwendete Verfahren mit multipler Imputation zurückzuführen. Die Hypothesenprüfung wurde unter Verwendung des exakten McNemar-Tests durchgeführt.

†Primäre Wunden wurden in den Wochen 22 und 24 oder in den Wochen 24 und 26 untersucht.

‡Primäre Wunden wurden in den Wochen 8 und 10 oder in den Wochen 10 und 12 untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der konfirmatorischen Studie wurden bei wöchentlichen Besuchen im klinischen Zentrum Beurteilungen der systemischen Exposition durch Quantifizierung der Beremagen-geperpavec-Genome in Blut- und Urinproben (Vektorausscheidung) unter Verwendung eines validierten qPCR-Assays durchgeführt. Alle Blutproben und alle Urinproben, bis auf eine, die während der Studie abgegeben wurden, lagen bei allen Teilnehmenden unter der Nachweis-/Quantifizierungsgrenze, was darauf hindeutet, dass bei den Teilnehmenden keine signifikante systemische Exposition gegenüber dem Vektor vorlag.

Klinische Pharmakokinetik und Ausscheidung

Die Studien zur Bioverteilung und Vektorausscheidung waren unterstützend und wiesen darauf hin, dass nach lokalisierter, kutaner Applikation von Beremagen geperpavec keine systemische Exposition vorlag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxikologie bei einmaliger und wiederholter Applikation lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Beremagen geperpavec auf Karzinogenese, Mutagenese oder Beeinträchtigung der Fertilität durchgeführt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Suspension

Glycerin (E422)
Natriumchlorid
Dinatriumphosphat (E 339)
Kaliumchlorid (E508)
Dikaliumphosphat (E340)

Gel

Hypromellose (E464)
Trometamol
Natriumchlorid
Dinatriumphosphat (E 339)
Dikaliumphosphat (E340)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Faltschachteln

3 Jahre bei Lagerung im Gefrierschrank.

Nach dem Auftauen

Wenn kein Gefrierschrank zur Verfügung steht, kann/können die Faltschachtel(n) bis zu 3 Monate im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden.

Nach Aufbewahrung im Kühlschrank sollte das Arzneimittel nicht wieder eingefroren werden.

Nach dem Mischen

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 168 Stunden (7 Tage) bei 2–8 °C oder für bis zu 42 Tage im Gefrierschrank bei -15 °C bis -25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die gebrauchsfertige Zubereitung sollte jedoch normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, das Mischen ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt. .

Die Spritzen können bei Raumtemperatur bis zu 8 Stunden aufbewahrt werden.

Transportbedingungen für das gemischte Arzneimittel

Das gemischte Arzneimittel bei 2–8 °C zum Ort der Anwendung transportieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Faltschachteln

Gefroren bei -15 °C bis -25 °C lagern. Gefroren (< -20 °C) transportieren.

Die Durchstechflaschen vor dem Auftauen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auftauen und Mischen

Zu den Lagerbedingungen nach dem Auftauen und nach dem Mischen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Faltschachtel mit Vyjuvek enthält eine Durchstechflasche mit Suspension und eine Durchstechflasche mit Gel.

Suspension

1 ml entnehmbares Volumen enthält 5×10^9 PFU in einer Cycloolefin-Copolymer-Durchstechflasche mit einem Verschluss aus thermoplastischem Elastomer und grüner Kappe.

Gel

1,5 ml Füllvolumen in einer separaten Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem Brombutyl-Elastomer-Stopfen und blauer Kappe.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen (siehe Abschnitt 4.4). Während der Zubereitung, Anwendung und Entsorgung sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Beim Umgang mit Vyjuvek sollte persönliche Schutzausrüstung (z. B. Handschuhe, Maske und Augenschutz) getragen werden.

Schwangere medizinische Fachkräfte oder Pflegepersonen sollten Vyjuvek nicht applizieren und den direkten Kontakt mit behandelten Wunden oder allen Materialien, die mit behandelten Wunden in Berührung gekommen sind, vermeiden.

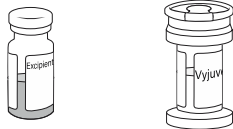
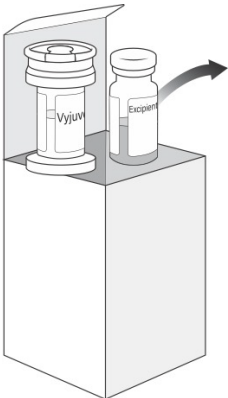
Vorbereitung vor der Anwendung

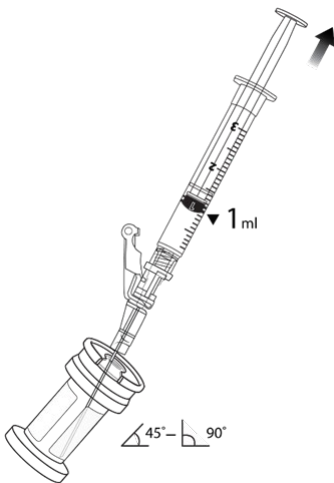
Zur Zubereitung von Vyjuvek sind die nachstehenden Schritte zu befolgen.

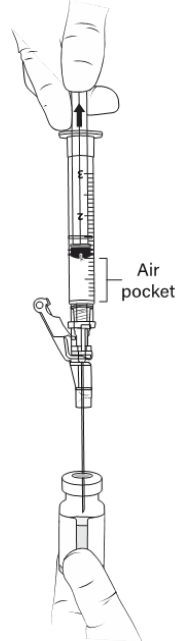
Jede Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche mit Suspension (1 ml entnehmbares Volumen enthält 5×10^9 PFU) und eine Durchstechflasche mit Hilfsstoffgel (1,5 ml).

Die Konzentration des Arzneimittels beträgt nach dem Mischen 2×10^9 PFU/ml.

Tabelle 5. Zubereitungsschritte vor der Applikation

	Schritt 1	Schritt 2
Die Durchstechflaschen müssen vor der Anwendung aus der Faltschachtel genommen und bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. (Schritt 1). Nachdem die Durchstechflaschen aufgetaut sind (etwa 30 Minuten), können sie nicht wieder eingefroren werden. (Schritt 2). Die Durchstechflasche mit der Suspension einer Sichtkontrolle unterziehen. Die Suspension kann weiße bis weißliche Partikelstoffe enthalten, die dem Arzneimittel eigen sind. Die Suspension kann in der Farbe von opaleszierendem Gelb bis farblos variieren. Das Arzneimittel nicht anwenden, wenn eine Verfärbung festgestellt wird. Die Durchstechflasche mit dem Gel einer Sichtkontrolle unterziehen. Das Gel ist klar, farblos und viskos. Das Gel nicht verwenden, wenn Partikelstoffe oder eine Verfärbung festgestellt werden. Die Durchstechflasche mit der Suspension 4- bis 5-mal vorsichtig umdrehen, um den Inhalt zu mischen. Die Kappen von den Durchstechflaschen abnehmen und jeden Durchstechflaschenstopfen mit einem Alkoholtupfer reinigen. Trocknen lassen.		
	Durchstechflasche mit Gel (links)	Durchstechflasche mit der Vyjuvek-Suspension (rechts)

Unter aseptischen Bedingungen 1 ml aufgetaute Suspension (Schritt 1) mit einer 3-ml-Spritze und einer Nadel (z. B. 16G oder 18G) entnehmen. 1 ml der aufgetauten Suspension in die Durchstechflasche mit dem aufgetauten Gel geben. (Schritt 2).	Schritt 1  Durchstechflasche mit der Vyjuvek-Suspension	Schritt 2  Durchstechflasche mit Gel
--	---	--

Die Nadel in der Durchstechflasche mit dem Gel so weit nach oben ziehen, dass sie sich über der Flüssigkeit befindet, ohne sie vollständig aus der Durchstechflasche mit Gel herauszuziehen. Dann 1 ml Luft (Luftblase) entfernen, um die Durchstechflasche mit dem Gel nach Zugabe von 1 ml Vyjuvek-Suspension zu entlüften. Erst dann die Spritze und Nadel herausziehen und entsorgen. Die Durchstechflasche mit der Kombination aus Suspension und Gel wird in dieser Anleitung im Folgenden als Vyjuvek-Durchstechflasche bezeichnet.	 Vyjuvek-Durchstechflasche
---	--

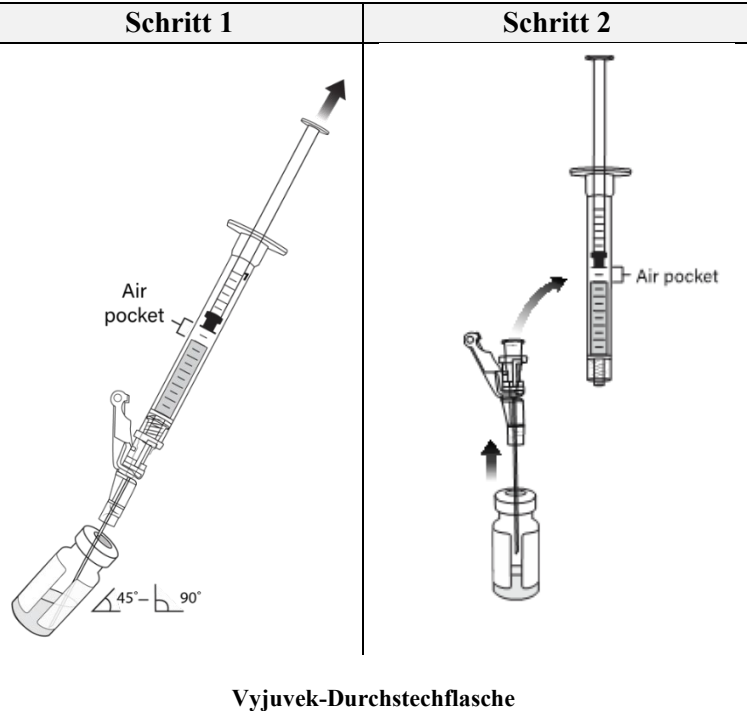
Einen Alkoholtupfer auf den Gummistopfen der Vyjuvek-Durchstechflasche legen und die Durchstechflasche mindestens 10 Sekunden lang kräftig von Hand schütteln. Das Hilfsstoffgel sollte zusammen mit der Suspension ein homogenes Gel bilden. Die Vyjuvek-Durchstechflasche einer Sichtkontrolle unterziehen. Das Gel mit dem Wirkstoff kann weiße bis weißliche Partikelstoffe	 Vyjuvek-Durchstechflasche
---	---

enthalten, die dem Arzneimittel eigen sind.
Das gemischte Arzneimittel kann, wie die Suspension, in der Farbe von opaleszierendem Gelb bis farblos variieren. Das Arzneimittel nicht anwenden, wenn eine Verfärbung festgestellt wird.

Eine neue Nadel (z. B. 16G oder 18G) mit einer 1-ml-Spritze aufsetzen und langsam 0,5 ml Vyjuvek aufziehen.
(Schritt 1). Die Durchstechflasche nicht umdrehen, um die Vyjuvek-Spritze aufzuziehen.

Die Nadel in der Durchstechflasche so weit nach oben ziehen, dass sie sich über der Oberfläche der Vyjuvek-Suspension befindet, ohne sie vollständig aus der Durchstechflasche herauszuziehen. Dann die Spritze lösen und die Nadel im Stopfen der Durchstechflasche lassen
(Schritt 2).

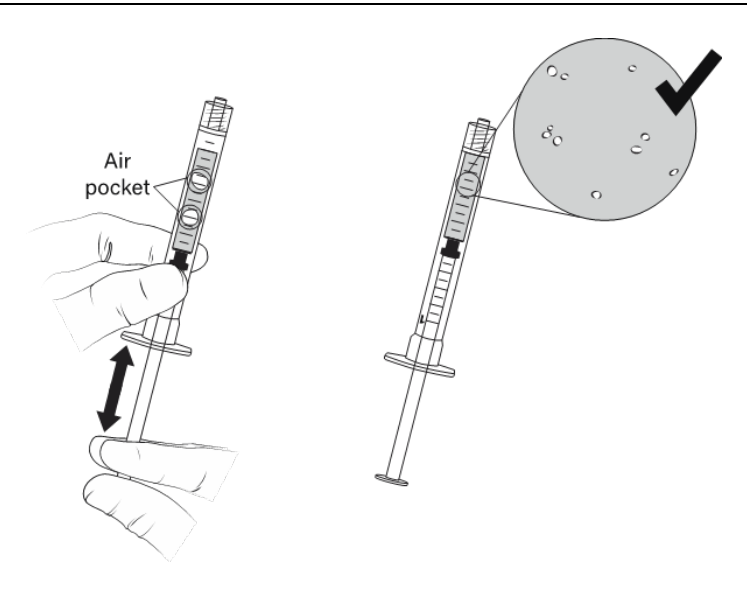
Es kann sich eine **Luftblase** in der Spritze bilden; das ist normal.



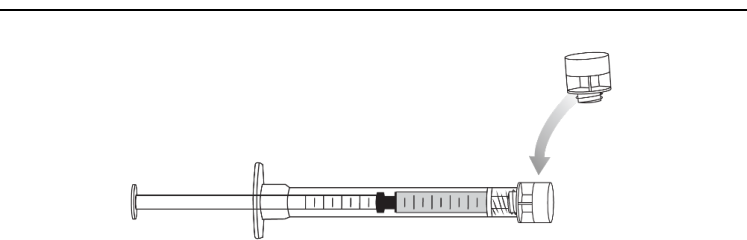
Den Stempel der Spritze vorsichtig nach oben und unten bewegen, um die Luftblase zu entfernen.

NICHT an die Spritze klopfen, um die Luftblase zu entfernen.

Es können kleine Luftblasen zurückbleiben; das ist normal.



Die Kappe auf die Spritze aufsetzen und die Spritze beiseitelegen.



Die nächste 1-ml-Spritze verwenden und auf die Nadel im Stopfen der Vyjuvek-Durchstechflasche aufsetzen. 0,5 ml Vyjuvek aufziehen, die Lufttasche entfernen und die Spritze mit der Kappe verschließen. Das entnehmbare Volumen beträgt 2,0 ml (4×10^9 PFU).

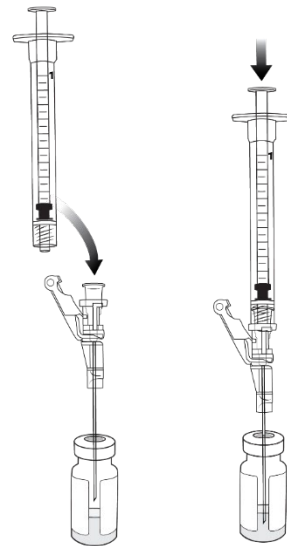
Diesen Schritt gegebenenfalls je nach empfohlener Dosierung wiederholen.

Die Spritze mit der Patienten-ID, dem Namen des Arzneimittels, der Chargennummer, dem Datum „verwendbar bis“ und den Aufbewahrungsbedingungen beschriften. Darauf achten, die für die Anwendung erforderlichen Spritzenmarkierungen nicht mit einer Beschriftung zu überdecken.

Die verschlossenen Vyjuvek-Spritzen in einen verschließbaren Plastikbeutel geben.

Den Plastikbeutel mit der Patienten-ID, dem Namen des Arzneimittels, der Chargennummer, dem Datum „verwendbar bis“ und den Aufbewahrungsbedingungen beschriften.

Pro Woche dürfen nicht mehr als 2 ml (vier 0,5-ml-Spritzen) verwendet werden, da dies die maximale wöchentliche Dosis ist.



Einen verschließbaren Plastikbeutel mit Vyjuvek-Spritzen in einen geeigneten isolierten Tertiärbehälter („Außenbehälter“) legen, um eine für den Transport geeignete Transporttemperatur von 2 °C bis 8 °C aufrechtzuerhalten und das Arzneimittel vor Licht zu schützen.

Der Außenbehälter muss für den Transport vollständig geschlossen sein.

Den Außenbehälter, der für den Transport von vorbereiteten Vyjuvek-Spritzen bestimmt ist, erst am Ort der Anwendung öffnen.

Empfang und Aufbewahrung am Ort der Anwendung

Den Außenbehälter nach Entgegennahme an einem sicheren Ort bei Raumtemperatur aufbewahren, der sauber, für Kinder unzugänglich und frei von potenzieller Kontamination ist.

Der Außenbehälter darf nur von der für die Applikation verantwortlichen Person geöffnet werden.

Die für die Applikation verantwortliche Person sollte vor der Anwendung überprüfen, ob der Außenbehälter intakt ist, und sich vergewissern, dass keine Anzeichen von Undichtigkeiten vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit pharmazeutischen Abfällen zu befolgen.

Alle Flächen, die möglicherweise mit Beremagen geperpavec in Kontakt gekommen sind bzw. auf denen Spritzer oder verschüttete Mengen des Arzneimittels vorhanden sind, müssen gereinigt und mit einem viruziden Mittel wie 70 % Isopropylalkohol, 6 % Wasserstoffperoxid oder < 0,4 % Ammoniumchlorid desinfiziert werden.

Bei versehentlichem Kontakt mit dem Arzneimittel durch Spritzer in die Augen oder auf Schleimhäute mindestens 5 Minuten mit sauberem Wasser spülen.

Bei Exposition gegenüber intakter Haut oder bei Nadelstichverletzungen den betroffenen Bereich gründlich mit Seife und Wasser und/oder einem Desinfektionsmittel reinigen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial (z. B. Durchstechflasche, Spritze, Nadel, Reinigungsmaterial), das möglicherweise mit Vyjuvek in Kontakt gekommen ist, sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit pharmazeutischen Abfällen zu entsorgen.

Verbände mit einem viruziden Mittel, wie 70 % Isopropylalkohol, 6 % Wasserstoffperoxid oder < 0,4 % Ammoniumchlorid, desinfizieren und die desinfizierten Verbände in einem separaten verschlossenen Plastikbeutel im Haushaltsabfall oder gemäß den vor Ort geltenden Anforderungen entsorgen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

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

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1918/001

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23 April 2025

10 STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Krystal Biotech Switzerland GMBH
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Vyjuvek muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, vereinbaren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Vyjuvek in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe (Apotheker, verordnende Ärzte und/oder Krankenpflegepersonal) sowie Patienten/Pflegepersonen, von denen erwartet wird, dass sie Vyjuvek verordnen, anwenden oder dessen Anwendung beaufsichtigen, Zugang zu den folgenden Informationspaketen haben bzw. diese erhalten, in denen auf die wichtigen potenziellen Risiken von Vyjuvek hingewiesen wird. Diese Pakete werden in die Landessprache übersetzt, um sicherzustellen, dass die vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen für alle Anwender verständlich sind.

Das Informationsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe besteht aus

- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe
- Video zur Zubereitung der Vyjuvek-Dosis
- Video zur Applikation von Vyjuvek

Das Informationsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen besteht aus

- Leitfaden für Patienten und Pflegepersonen
- Video zur Applikation von Vyjuvek

Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe

In der Anleitung wird Folgendes erläutert

Zubereitung und Applikation

- Schulung zur Zubereitung und Applikation von Vyjuvek, einschließlich eines QR-Codes mit Zugang zu einem Video zum Thema Zubereitung und Applikation.
- Möglichkeit zur Anforderung eines Demo-Kits durch medizinisches Fachpersonal, um die Schulung von medizinischem Fachpersonal, des Patienten oder der Pflegeperson zu erleichtern.

Lagerung und Transport

- Geeignete Aufbewahrungsbedingungen vor und nach dem Mischen von Vyjuvek und der Handhabung des Arzneimittels
- Anforderungen an den Transport der vorbereiteten Spritzen zum Anwendungsort (einschließlich Temperaturüberwachung und Zeitrahmen)

Zielsetzungen der Anwendung und Beratung der Patienten/Pflegepersonen

- Der geeignete Dosierungs- und Behandlungsplan
- Ausführliche Informationen zum Verband für die behandelte Wunde
- Zu erwägende Schritte zur Verhinderung einer weiteren versehentlichen Exposition
- Zu ergreifende Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und im Notfall
- Angemessener Umgang mit biologischem Abfall
- Die Angehörigen der Gesundheitsberufe sollten den Leitfaden Patienten und Pflegepersonen zur Verfügung stellen und diesen mit ihnen besprechen.
- Angehörige der Gesundheitsberufe sollten den Patienten die Teilnahme an der Langzeitstudie PASS-01 empfehlen.

Häusliches Umfeld

- Anforderungen an die Anwendung zu Hause, einschließlich Verfügbarkeit und zeitlich genauer Anwendung
- Im Falle einer Anwendung zu Hause sollte der verschreibende Arzt einen Behandlungsplan erstellen, in dem die geeignete Dosis angegeben und die Priorität der als erstes zu behandelnden Wunden und der nachfolgend zu behandelnden Wunden festgelegt ist.
- Eignung des Patienten für die Applikation im häuslichen Umfeld durch eine medizinische Fachperson:
 - Schulung von Angehörigen der Gesundheitsberufe, die das Arzneimittel im häuslichen Umfeld applizieren
 - Aufklärung/Beratung von Patienten und Pflegepersonen über die Anwendung zu Hause sowie Besprechung und Bereitstellung des Leitfadens für Patienten und Pflegepersonen
- Eignung des Patienten für die häusliche Anwendung durch eine Pflegeperson oder den Patienten:
 - Anforderung, dass mindestens eine Applikation von Vyjuvek durch den Patienten/die Pflegeperson unter der Aufsicht einer medizinischen Fachperson in einem medizinischen Umfeld stattfinden muss (oder so oft wie erforderlich, damit alle Schritte eingehalten werden)

Leitfaden für Patienten und Pflegepersonen

In der Anleitung wird Folgendes erläutert

- Schulungsvideo zur Applikation (QR-Code mit Zugang zum Applikationsvideo)
- Vorgehensweise zur Applikation von Vyjuvek
- Zu erwägende Schritte zur Verhinderung einer versehentlichen Exposition
- Zu ergreifende Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und im Notfall
- Ausführliche Informationen zum Verband für die behandelte Wunde, einschließlich Wechsel und Entsorgung des Wundverbands
- Angemessener Umgang mit biologischem Abfall
- Empfehlung der Teilnahme der Patienten an der Langzeitstudie PASS-01

Häusliches Umfeld

- Anforderungen an die Anwendung zu Hause, einschließlich Verfügbarkeit und zeitlich genauer Anwendung
- Anforderungen an den Transport der vorbereiteten Spritzen zum Anwendungsort (einschließlich Aufbewahrungsbedingungen und Zeitrahmen)
- Angemessene Aufbewahrungsbedingungen von Vyjuvek und Handhabung des Arzneimittels
- Im Falle der häuslichen Anwendung durch eine Pflegeperson oder den Patienten selbst muss mindestens eine Applikation von Vyjuvek vom Patienten/von der Pflegeperson unter der Aufsicht einer medizinischen Fachperson in einem medizinischen Umfeld durchgeführt werden (oder so oft wie erforderlich, damit alle Schritte eingehalten werden)
- Der verschreibende Arzt hat einen Behandlungsplan erstellt, in dem die geeignete Dosis angegeben und die Priorität der als erstes zu behandelnden Wunden und der nachfolgend zu behandelnden Wunden festgelegt ist.

Video zur Zubereitung der Vyjuvek-Dosis

In dem Video wird Folgendes erläutert: Alle Schritte, die zum Mischen und zur Vorbereitung der Vyjuvek-Spritzen für die Applikation erforderlich sind, einschließlich der Bedingungen für den Transport der vorbereiteten Spritzen bis hin zum Ort der Anwendung gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in der EU und der Packungsbeilage.

Video zur Applikation von Vyjuvek

In dem Video wird Folgendes erläutert: Alle Schritte der Anwendung, einschließlich des Wundverbands und der Entsorgung des Abfalls, gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in der EU und der Packungsbeilage sowie den nationalen Richtlinien zu genetisch verändertem und biologischem Material.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitsicherheit von Vyjuvek bei Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa mit Mutation(en) im Gen für die Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1), einschließlich Patienten im Alter von unter 6 Monaten, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive, nicht-interventionelle Studie in mehreren Ländern bei mit Vyjuvek behandelten Patienten unter realen klinischen Bedingungen durchführen und deren Ergebnisse vorlegen.	Abschlussbericht: 31. Dezember 2034

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND
PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyjuvek 5×10^9 Plaque-bildende Einheiten/ml Suspension und Gel zur Herstellung eines Gels
Beremagen geperpavec

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält ein entnehmbares Volumen von 1 ml Suspension mit 5×10^9 Plaque-bildenden Einheiten (Plaque-Forming Units, PFU) von Beremagen geperpavec.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile in der Suspension: E422, Natriumchlorid, E339, E508, E340.

Sonstige Bestandteile im Gel: E464, Trometamol, Natriumchlorid, E339 und E340.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension und Gel zur Herstellung eines Gels

1 Durchstechflasche mit Suspension, 1 ml
1 Durchstechflasche mit 1,5 ml Hilfsstoff-Gel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Anwendung auf der Haut.

Vor der Anwendung auftauen lassen. Die Suspension muss vor der Anwendung mit Gel gemischt werden.

Hinzuzufügender QR-Code

Für weitere Informationen den QR-Code scannen oder folgende Internetseite besuchen:

<http://ema.krystallabel.com/>

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Gefroren bei -15 °C bis -25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen vor dem Mischen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Haltbarkeit nach dem Auftauen: 3 Monate gekühlt (2 °C bis 8 °C). Datum des Auftauens / / .

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.

Gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit pharmazeutischen Abfällen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskylaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1918/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (SUSPENSION)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vyjuvek 5×10^9 PFU/ml Suspension zur Herstellung eines Gels
Beremagen geperpavec
Zur Anwendung auf der Haut

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor der Anwendung mit Gel mischen.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (GEL)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Gel zur Herstellung von Vyjuvek
Zur Anwendung auf der Haut

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Mit der Suspension mischen

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten oder Pflegepersonen

Vyjuvek 5 × 10⁹ Plaque-bildende Einheiten/ml Suspension und Gel zur Herstellung eines Gels Beremagen geperpavec

- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Wenn Sie die Pflegeperson eines Patienten sind, der Vyjuvek erhalten wird, bezieht sich der Begriff „Sie“ in dieser Packungsbeilage auf Ihre Aufgaben, sofern nichts anderes angegeben ist.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vyjuvek und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Vyjuvek erhalten?
3. Wie ist Vyjuvek anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vyjuvek aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1 Was ist Vyjuvek und wofür wird es angewendet?

Vyjuvek ist eine Gentherapie mit veränderten Viren. Es enthält den Wirkstoff Beremagen geperpavec, ein genetisch verändertes Virus, welches das menschliche Protein COL7 codiert.

Vyjuvek wird zur Behandlung von Wunden bei Patienten mit einer seltenen genetischen Erkrankung, der sogenannten dystrophen Epidermolysis bullosa (DEB), mit Mutation(en) im Gen für die Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1) verwendet, von der hauptsächlich die Haut betroffen ist. Es kann von Geburt an angewendet werden. DEB wird durch ein fehlerhaftes Gen verursacht, das die Bildung des Proteins COL7, das die Hautschichten zusammenhält, beeinträchtigt. Wenn dieses Protein fehlt oder nicht korrekt funktioniert, halten die Schichten der Haut nicht richtig zusammen. Dadurch ist die Haut sehr empfindlich und bildet häufig Blasen.

Vyjuvek wurde so verändert, dass das Virus funktionsfähige Kopien des Gens enthält, das bei Patienten mit DEB defekt ist. Das Arzneimittel gibt diese funktionsfähigen Kopien des Gens in die Zellen der Wunde ab, um die Heilung der Haut zu unterstützen. Das veränderte Virus und das genetische Material in diesem Arzneimittel verändern nicht Ihre eigene DNA.

2 Was sollten Sie beachten, bevor Sie Vyjuvek erhalten?

Vyjuvek darf bei Ihnen nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen Beremagen geperpavec oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Vyjuvek anwenden oder Vyjuvek bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie an einer Form von Hautkrebs leiden, die als Plattenepithelkarzinom bezeichnet wird. Vyjuvek sollte nicht auf Wunden aufgetragen werden, bei denen es sich um ein Plattenepithelkarzinom mit bestätigter Diagnose oder Verdachtsdiagnose handelt. Vyjuvek kann bei Patienten, die ein Plattenepithelkarzinom entwickeln, aber auf solche Hautwunden aufgetragen werden, bei denen es sich nicht um ein Plattenepithelkarzinom mit bestätigter Diagnose oder Verdachtsdiagnose handelt.

Versehentlicher Kontakt mit Vyjuvek

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Auch wenn es sich nicht in Ihre eigene DNA einlagert, sollte ein versehentlicher Kontakt mit anderen Bereichen als der verwundeten Haut vermieden werden.

Empfehlungen für Sie und/oder Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:

- Nach der Behandlung den direkten Kontakt mit behandelten Wunden (z. B. Berühren oder Kratzen) und mit den Verbänden von behandelten Wunden für etwa 24 Stunden vermeiden.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal und Ihre Pflegeperson sollten beim Auftragen von Vyjuvek persönliche Schutzausrüstung (z. B. Handschuhe, Maske, Augenschutz) tragen und sich beim Wechseln der Wundverbände und bei deren Entsorgung ebenfalls entsprechend schützen (z. B. Handschuhe tragen) (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Vyjuvek anzuwenden?“).

Langzeitnachtebeobachtung

Patienten, die dieses Arzneimittel anwenden, können an einer Studie teilnehmen, in der die Langzeitsicherheit dieses Arzneimittels untersucht wird. Sprechen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal auf diese Studie an und erkundigen Sie sich, wie Sie daran teilnehmen können.

Anwendung von Vyjuvek zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Es liegen keine Informationen darüber vor, wie Vyjuvek mit anderen Arzneimitteln, die auf Ihre Wunden aufgetragen werden, reagieren könnte. Tragen Sie keine anderen Arzneimittel zusammen mit Vyjuvek auf Ihre Wunden auf. Sobald Vyjuvek wieder von den Wunden entfernt wurde, können die üblichen Pflegemaßnahmen fortgesetzt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Behandlung mit Vyjuvek oder der Handhabung von Vyjuvek Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Die Wirkungen dieses Arzneimittels auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Die Anwendung von Vyjuvek während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Vyjuvek wurde bei stillenden Frauen nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht. Es ist wichtig, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu informieren, wenn Sie stillen oder vorhaben, zu stillen. Sie werden Sie dann bei der Entscheidung unterstützen, ob das Stillen

zu unterbrechen oder die Anwendung von Vyjuvek zu beenden ist, indem der Nutzen des Stillens für das Baby und der Nutzen von Vyjuvek für Sie berücksichtigt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vyjuvek hat voraussichtlich keinen oder lediglich geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3 Wie ist Vyjuvek anzuwenden?

Vyjuvek ist nur zur kutanen Anwendung auf Wunden bestimmt. Vyjuvek wird einmal wöchentlich von einem Arzt oder einer medizinischen Fachperson entweder in einer Klinik/Praxis oder zu Hause verabreicht. Wenn Ihr Arzt oder die medizinische Fachperson dies für vertretbar hält, können Sie oder Ihre Pflegeperson das Arzneimittel auch selbst auftragen, nachdem Sie/Ihre Pflegeperson entsprechend geschult wurden.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene wöchentliche Höchstdosis von Vyjuvek bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren beträgt bis zu 1 ml (2×10^9 PFU).

Die empfohlene wöchentliche Höchstdosis von Vyjuvek bei Erwachsenen und Kindern im Alter von ab 3 Jahren beträgt bis zu 2 ml (4×10^9 PFU).

Wundfläche (cm²)*	Volumen (ml)
< 20	< 0,2
20 bis < 40	0,2 bis < 0,4
40 bis < 60	0,4 bis < 0,6
60 bis < 200	0,6 bis < 2

PFU = Plaque-bildende Einheiten (Plaque-Forming Units)

*Vyjuvek sollte in kleinen Tröpfchen mit einem Abstand von etwa 1 cm voneinander (Breite einer Fingerspitze) auf die ausgewählte Wunde aufgetragen werden.

Eventuell ist es nicht möglich, bei jedem Behandlungsbesuch alle Wunden zu behandeln. Vyjuvek sollte auf Wunden aufgetragen werden, bis sie sich geschlossen haben, bevor eine oder mehrere neue zu behandelnde Wunden ausgewählt werden. Die wöchentliche Behandlung bereits behandelter und wieder geöffneter Wunden sollte bevorzugt vorgenommen werden. Wenn keine Wunden vorhanden sind, sollte Vyjuvek nicht appliziert werden.

Anwendung von Vyjuvek

Ihr Apotheker wird Vyjuvek für Sie zubereiten. Sie erhalten Vyjuvek in Spritzen, die mit einer Kappe verschlossen sind. Vergewissern Sie sich, dass Sie die korrekte Anzahl bzw. die richtigen Spritzen entsprechend Ihrer empfohlenen Dosierung haben.

Wundvorbereitung

Die Wunden sollten vor dem Auftragen von Vyjuvek vorsichtig gereinigt werden.

- Entfernen Sie vorsichtig alle Arzneimittel und Salben im Wundbereich.
- Verwenden Sie keine Arzneimittel, die antivirale Wirkstoffe enthalten könnten. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob etwas, das Sie anwenden, diese Wirkstoffe enthält, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Spritzenvorbereitung

Die Vyjuvek-Spritzen werden von der Apotheke in einem Plastikbeutel in einem geeigneten isolierten Behälter für den Transport zum Ort der Anwendung (z. B. in die Klinik/Praxis oder nach Hause) abgegeben (siehe Abschnitt 5 „Wie ist Vyjuvek aufzubewahren?“).

Nachdem Sie den isolierten Behälter erhalten haben, müssen Sie ihn an einem sicheren Ort, der sauber und frei von potenziellen Verunreinigungen ist, bei Raumtemperatur aufbewahren.

- Der Behälter darf nur von der für die Anwendung verantwortlichen Person geöffnet werden.
- Die für die Anwendung verantwortliche Person sollte vor der Anwendung überprüfen, ob der Behälter intakt ist, und sich vergewissern, dass keine Anzeichen von Undichtigkeiten vorliegen.

Schwangere sollten Vyjuvek weder zubereiten noch auftragen und den direkten Kontakt mit der Haut, auf die das Arzneimittel aufgetragen wurde, oder mit Verbänden, die mit dem Arzneimittel in Kontakt gekommen sind, vermeiden.

Beim Umgang mit Vyjuvek sollte persönliche Schutzausrüstung (z. B. Handschuhe, Maske und Augenschutz) getragen werden.

Bereiten Sie die Spritze vor.

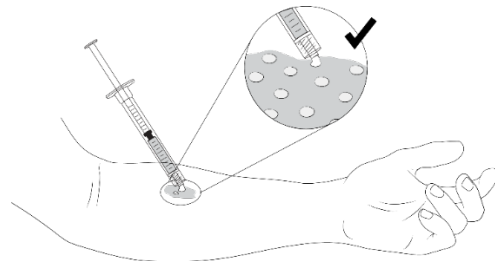
- Vor der ersten Anwendung jeder neuen Spritze ziehen Sie den Stempel der Spritze zunächst etwas zurück und schieben Sie ihn dann wieder vorsichtig nach vorne in Richtung der Spitze der Spritze.
- An der Spitze der Spritze sollte sich ein kleines Tröpfchen Vyjuvek bilden.

Tragen Sie Vyjuvek in kleinen Tröpfchen mit einem Abstand von etwa 1 cm voneinander (Breite einer Fingerspitze) auf die ausgewählte Wunde auf, wobei nur das Vyjuvek-Tröpfchen die Wunde berühren darf.

Die Spitze der Spritze sollte die Haut nicht berühren, um eine Kontamination des Gels in der Spritze zu verhindern.

Die Tröpfchen sollten ungefähr in Form eines Gitters aufgetragen werden.

Die Menge an aufgetragenem Vyjuvek kann je nach Größe der Wunde variieren.

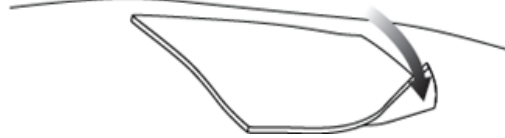


Nachdem Vyjuvek auf die Wunde aufgetragen worden ist, decken Sie die Wunde mit einem nicht saugfähigen, wasserabweisenden Verband (einem Verband, der Vyjuvek nicht absorbiert) ab. Der Verband sollte etwas größer sein als die Wunde, kann aber von der Größe her je nach Ihrer Präferenz variieren.

Nachdem die Vyjuvek-Tropfen von dem wasserabweisenden Verband abgedeckt worden sind, bildet sich innerhalb der Wunde eine dünne, gleichmäßige Vyjuvek-Schicht.



Der Standardverband für die Wundversorgung sollte etwas größer sein als der nicht saugfähige, wasserabweisende Verband. Bringen Sie den Standardverband über dem nicht saugfähigen Verband an.



Das Pflaster muss für etwa 24 Stunden nach der Behandlung auf der Haut bleiben.

Vermeiden Sie es, behandelte Wundbereiche oder Verbände zu berühren oder sich dort zu kratzen.

Nach dem Vyjuvek-Verbandwechsel können Sie mit Ihrer üblichen Pflege fortfahren.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Bei versehentlichem Kontakt mit dem Arzneimittel (z. B. wenn versehentlich Spritzer in die Augen oder auf Schleimhäute gelangen), mindestens 5 Minuten mit sauberem Wasser spülen.

Wenn intakte Haut mit dem Arzneimittel in Kontakt gelangt, den betroffenen Bereich gründlich mit Seife und Wasser und/oder einem Desinfektionsmittel reinigen.

Alle Arbeitsflächen, die möglicherweise mit Beremagen geperpavec in Kontakt gekommen sind bzw. auf denen Spritzer oder verschüttete Mengen des Arzneimittels vorhanden sind, müssen gereinigt und mit einem viruziden Mittel wie zum Beispiel Bleiche desinfiziert werden.

Entsorgung der Spritze

Alle verwendeten oder nicht verwendeten Vyjuvek-Spritzen oder Materialien, die möglicherweise mit Vyjuvek in Kontakt gekommen sind (z. B. Handschuhe), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit pharmazeutischen Abfällen zu entsorgen.

Wechseln und Entsorgen von Wundverbänden

Personen, die die Vyjuvek-Wundverbände wechseln (oder beim Wechseln dieser Verbände helfen) und entsorgen, sollten Schutzhandschuhe tragen.

Alle Verbände, die möglicherweise mit Vyjuvek in Kontakt gekommen sind, sollten mit einem antiviralen Mittel, wie z. B. Bleiche, desinfiziert werden. Die desinfizierten Verbände können im Haushaltsabfall oder gemäß den lokalen Anforderungen in einem separaten verschlossenen Plastikbeutel entsorgt werden.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie nach dem Lesen dieser Packungsbeilage Fragen haben.

Dauer der Anwendung von Vyjuvek

Sie sollten das Arzneimittel so lange wöchentlich anwenden, bis sich die Wunden geschlossen haben. Wenn sich bereits behandelte Wunden wieder öffnen, muss das Arzneimittel erneut aufgetragen werden. Es ist unter Umständen nicht möglich, Vyjuvek bei jeder Behandlung auf alle Wunden aufzutragen. Wenn Sie keine Wunden haben, sollten Sie nicht mit Vyjuvek behandelt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Vyjuvek erhalten haben, als Sie sollten

Es liegen nur in begrenztem Umfang klinische Erfahrungen mit einer Überdosierung von Vyjuvek vor. Im Falle einer Überdosierung wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die Symptome soweit erforderlich behandeln.

Wenn Sie eine Dosis Vyjuvek vergessen haben

Wird eine Dosis versäumt, sollte Vyjuvek so bald wie möglich angewendet werden, und anschließend wird die wöchentliche Behandlung fortgesetzt. Es wird nicht empfohlen, die Behandlung zu beenden, ohne vorher Rücksprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zu halten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen in der klinischen Studie waren:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Juckreiz der Haut;
- Schüttelfrost
- Rötung der Haut
- Hautausschlag
- Husten
- Laufende Nase

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5 Wie ist Vyjuvek aufzubewahren?

Sie erhalten das Arzneimittel in mit einer Kappe verschlossenen Spritzen in einem verschließbaren Plastikbeutel, der sich einem für den Transport geeigneten isolierten Behälter („Außenbehälter“) befindet. Bewahren Sie dieses Arzneimittel auf, wie es Ihr Apotheker Ihnen empfiehlt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ihr Apotheker ist für die angemessene Aufbewahrung des Arzneimittels verantwortlich. Ihr Apotheker erhält folgende Informationen:

Gefroren bei -15 °C bis -25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen vor dem Auftauen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Faltschachtel(n) können nach dem Auftauen bis zu 3 Monate im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden.

Die chemische und physikalische Haltbarkeit des zubereiteten gemischten Arzneimittels wurde bei 2 bis 8 °C für 168 Stunden (7 Tage) oder für bis zu 42 Tage im Gefrierschrank bei -15 °C bis -25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die gebrauchsfertige Zubereitung sollte jedoch normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, das Mischen ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Die Spritzen können bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden. Die Spritzen können in der Farbe von opaleszierendem Gelb bis farblos variieren. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie eine Verfärbung feststellen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fragen haben.

6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vyjuvek enthält

- Der Wirkstoff ist Beremagen geperpavec. Eine Durchstechflasche enthält 5×10^9 PFU Beremagen geperpavec-Suspension in 1 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Suspension: Glycerin (E 422), Natriumchlorid, Dinatriumphosphat (E 339), Kaliumchlorid (E 508), Dikaliumphosphat (E 340).
 - Gel: Hypromellose (E464), Trometamol, Natriumchlorid, Dinatriumphosphat (E339) und Dikaliumphosphat (E340).

Wie Vyjuvek aussieht und Inhalt der Packung

Vyjuvek 5×10^9 PFU/ml ist eine Suspension und ein Gel zur Herstellung eines Gels.

Suspension

Opaleszierende gelbe bis farblose Suspension nach dem Auftauen aus dem gefrorenen Zustand. Sie befindet sich in einer Durchstechflasche aus Cycloolefin-Copolymer mit einem Verschluss aus thermoplastischem Elastomer und grüner Kappe, die 1 ml Suspension enthält.

Gel

Klares viskoses Gel nach dem Auftauen aus dem gefrorenen Zustand. Es befindet sich in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem Brombutyl-Elastomer-Stopfen und blauer Kappe, die 1,5 ml Gel enthält.

Jede Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche mit Suspension und eine Durchstechflasche mit Gel.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Krystal Biotech Switzerland GMBH
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im:

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Detaillierte Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels können auch durch Scannen des unten oder auf der Faltschachtel angegebenen QR-Codes mit einem Smartphone abgerufen werden. Dieselben Informationen sind auch auf der folgenden URL verfügbar: <http://ema.krystallabel.com/>
Hinzuzufügender QR-Code

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Lesen Sie vor der Anwendung die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).

Zubereitung und Anwendung von Vyjuvek

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.

Während der Zubereitung, Anwendung und Entsorgung sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Beim Umgang mit Vyjuvek sollte persönliche Schutzausrüstung (z. B. Handschuhe, Maske und Augenschutz) getragen werden.

Schwangere medizinische Fachkräfte oder Pflegepersonen sollten Vyjuvek nicht applizieren und den direkten Kontakt mit behandelten Wunden oder allen Materialien, die mit behandelten Wunden in Berührung gekommen sind, vermeiden.

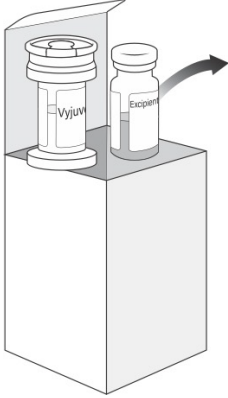
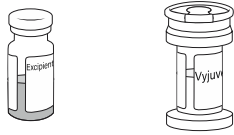
Vorbereitung vor der Anwendung

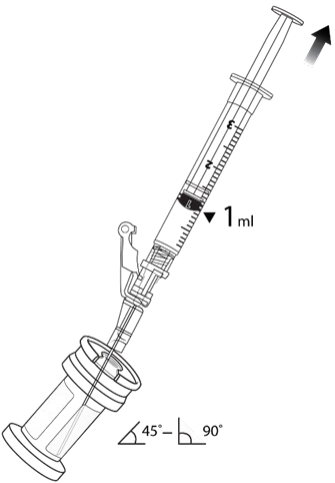
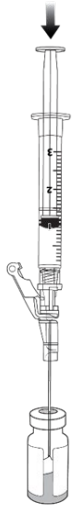
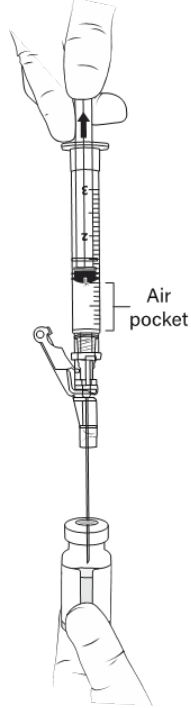
Zur Zubereitung von Vyjuvek sind die nachstehenden Schritte zu befolgen.

Jede Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche mit Suspension (1 ml) und eine Durchstechflasche mit Gel (1,5 ml).

Die Konzentration des Arzneimittels beträgt nach dem Mischen 2×10^9 PFU/ml.

Tabelle 1. Vorbereitung vor der Anwendung

	Schritt 1	Schritt 2
Die Durchstechflaschen müssen vor der Anwendung aus der Faltschachtel genommen und bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. (Schritt 1). Nachdem die Durchstechflaschen aufgetaut sind (etwa 30 Minuten), können sie nicht wieder eingefroren werden. (Schritt 2). Die Durchstechflasche mit der Suspension einer Sichtkontrolle unterziehen. Die Suspension kann weiße bis weißliche Partikelstoffe enthalten, die dem Arzneimittel eigen sind. Die Suspension kann in der Farbe von opaleszierendem Gelb bis farblos variieren. Dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Partikelstoffe oder Verfärbung festgestellt werden. Die Durchstechflasche mit dem Gel einer Sichtkontrolle unterziehen. Das Gel ist klar, farblos und viskos. Das Gel nicht verwenden, wenn Partikelstoffe oder eine Verfärbung festgestellt werden. Die Durchstechflasche mit der Suspension 4- bis 5-mal vorsichtig umdrehen, um den Inhalt zu mischen. Die Kappen von den Durchstechflaschen abnehmen und jeden Durchstechflaschenstopfen mit einem Alkoholtupfer reinigen. Trocknen lassen.		 Durchstechflasche mit Gel (links) Durchstechflasche mit der Vyjuvek- Suspension (rechts)

Unter aseptischen Bedingungen 1 ml aufgetaute Suspension (Schritt 1) mit einer 3-ml-Spritze und einer Nadel (z. B. 16G oder 18G) entnehmen. 1 ml aufgetaute Suspension in die Durchstechflasche mit dem aufgetauten Gel überführen (Schritt 2).	Schritt 1  Durchstechflasche mit der Vyjuvek-Suspension	Schritt 2  Durchstechflasche mit Gel
Die Nadel in der Durchstechflasche mit dem Gel so weit nach oben ziehen, dass sie sich über der Flüssigkeit befindet, ohne sie vollständig aus der Durchstechflasche mit Gel herauszuziehen. Dann 1 ml Luft (Luftblase) entfernen, um die Durchstechflasche mit dem Gel nach Zugabe von 1 ml Vyjuvek-Suspension zu entlüften. Erst dann die Spritze und Nadel herausziehen und entsorgen. Die Durchstechflasche mit der Kombination aus Suspension und Gel wird in dieser Anleitung im Folgenden als Vyjuvek-Durchstechflasche bezeichnet.	 Vyjuvek-Durchstechflasche	

Einen Alkoholtupfer auf den Gummistopfen der Vyjuvek-Durchstechflasche legen und die Durchstechflasche mindestens 10 Sekunden lang kräftig von Hand schütteln. Das Hilfsstoffgel sollte zusammen mit der Suspension ein homogenes Gel bilden.

Die Vyjuvek-Durchstechflasche einer Sichtkontrolle unterziehen. Das Gel mit dem Wirkstoff kann weiße bis weißliche Partikelstoffe enthalten, die dem Arzneimittel eigen sind. Das gemischte Arzneimittel kann, wie die Suspension, in der Farbe von opaleszierendem Gelb bis farblos variieren. Dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Partikelstoffe oder Verfärbung festgestellt werden.



Vyjuvek-Durchstechflasche

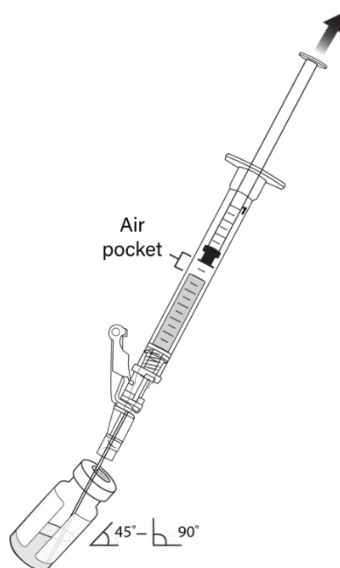
Eine neue Nadel (z. B. 16G oder 18G) mit eine 1-ml-Spritze aufsetzen und langsam 0,5 ml Vyjuvek aufziehen.

(Schritt 1). Die Durchstechflasche nicht umdrehen, um die Vyjuvek-Spritze aufzuziehen.

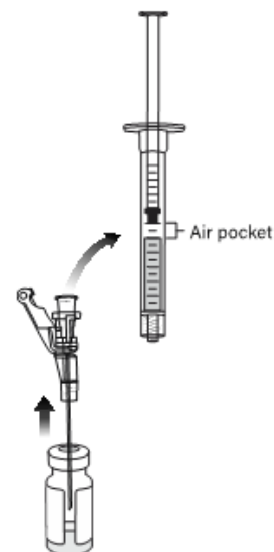
Die Nadel in der Durchstechflasche so weit nach oben ziehen, dass sie sich über der Oberfläche der Vyjuvek-Suspension befindet, ohne sie vollständig aus der Durchstechflasche herauszuziehen. Dann die Spritze lösen und die Nadel im Stopfen der Durchstechflasche lassen **(Schritt 2).**

Es kann sich eine **Luftblase** in der Spritze bilden; das ist normal.

Schritt 1



Schritt 2

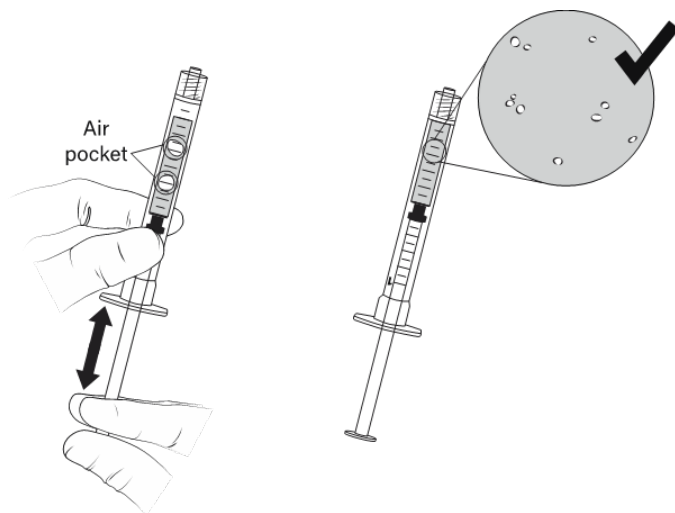


Vyjuvek-Durchstechflasche

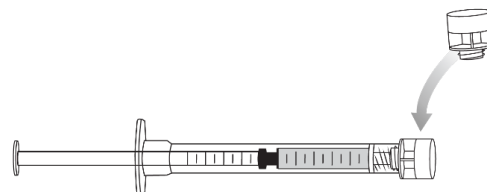
Den Stempel der Spritze vorsichtig nach oben und unten bewegen, um die Luftblase zu entfernen.

NICHT an die Spritze klopfen, um die Luftblase zu entfernen.

Es können kleine Luftblasen zurückbleiben; das ist normal.



Die Kappe auf die Spritze aufsetzen und die Spritze beiseitelegen.

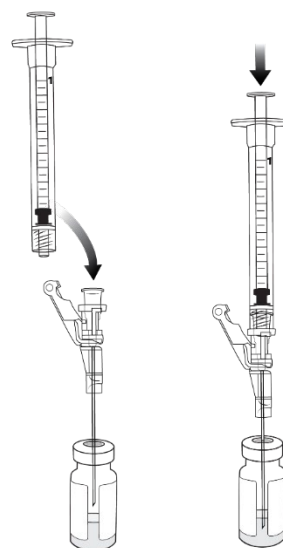


Die nächste 1-ml-Spritze verwenden und auf die Nadel im Stopfen der Vyjuvek-Durchstechflasche aufsetzen. 0,5 ml Vyjuvek aufziehen, die Lufttasche entfernen und die Spritze mit der Kappe verschließen. Das entnehmbare Volumen beträgt 2,0 ml (4×10^9 PFU).

Diesen Schritt gegebenenfalls je nach empfohlener Dosierung wiederholen.

Die Spritze mit der Patienten-ID, dem Namen des Arzneimittels, der Chargennummer, dem Datum „verwendbar bis“ und den Aufbewahrungsbedingungen beschriften. Darauf achten, die für die Anwendung erforderlichen Spritzenmarkierungen nicht mit einer Beschriftung zu überdecken.

Die verschlossenen Vyjuvek-Spritzen in einen verschließbaren Plastikbeutel geben.



Den Plastikbeutel mit der Patienten-ID, dem Namen des Arzneimittels, der Chargennummer, dem Datum „verwendbar bis“ und den Aufbewahrungsbedingungen beschriften. Pro Woche dürfen nicht mehr als 2 ml (vier 0,5-ml-Spritzen) verwendet werden, da dies die maximale wöchentliche Dosis ist.	
---	--

Einen verschließbaren Plastikbeutel mit Vyjuvek-Spritzen in einen geeigneten isolierten Tertiärbehälter („Außenbehälter“) legen, um eine für den Transport geeignete Transporttemperatur von 2 °C bis 8 °C aufrechtzuerhalten und das Arzneimittel vor Licht zu schützen.

Der Außenbehälter muss für den Transport vollständig geschlossen sein.

Den Außenbehälter, der für den Transport von vorbereiteten Vyjuvek-Spritzen bestimmt ist, erst am Ort der Anwendung öffnen.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Alle Flächen, die möglicherweise mit Beremagen geperpavec in Kontakt gekommen sind bzw. auf denen Spritzer oder verschüttete Mengen des Arzneimittels vorhanden sind, müssen gereinigt und mit einem viruziden Mittel wie 70 % Isopropylalkohol, 6 % Wasserstoffperoxid oder < 0,4 % Ammoniumchlorid desinfiziert werden.

Bei versehentlichem Kontakt mit dem Arzneimittel (z. B. wenn versehentlich Spritzer in die Augen oder auf Schleimhäute gelangen), mindestens 5 Minuten mit sauberem Wasser spülen.

Bei Exposition gegenüber intakter Haut oder bei Nadelstichverletzungen den betroffenen Bereich gründlich mit Seife und Wasser und/oder einem Desinfektionsmittel reinigen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung des Arzneimittels

Alle Verbände ab dem ersten Verbandswechsel mit einem viruziden Mittel, wie 70 % Isopropylalkohol, 6 % Wasserstoffperoxid oder < 0,4 % Ammoniumchlorid, desinfizieren und die desinfizierten Verbände in einem separaten verschlossenen Plastikbeutel im Haushaltsabfall oder gemäß den vor Ort geltenden Anforderungen entsorgen.

Alle verwendeten oder nicht verwendeten Vyjuvek-Spritzen oder Materialien, die möglicherweise mit Vyjuvek in Kontakt gekommen sind (z. B. Nadeln, Spritzen, Handschuhe usw.), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit pharmazeutischen Abfällen zu entsorgen.