

▼ 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 × 10⁹ 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 × 10⁹ Plaque-bildenden Einheiten (Plaque-Forming Units, PFU) von Beremagen geperpavec.

Nach dem Mischen von 1 ml Suspension mit dem Gel enthält Vyjuvek 5 × 10⁹ PFU in 2,5 ml. Das entnehmbare Volumen beträgt 2,0 ml (4 × 10⁹ 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 × 10⁹ PFU). Die empfohlene maximale wöchentliche Gesamtdosierung für Kinder über 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsene beträgt 2 ml (4 × 10⁹ 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.

Siehe Tabelle 1.

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).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2.

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.

Tabelle 1. Dosis nach Wundfläche

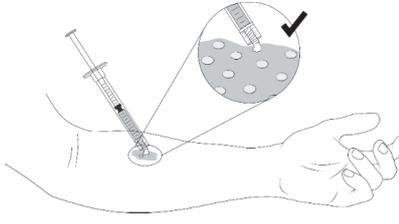
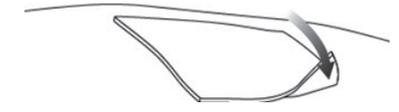
Wundfläche (cm ²)	Dosis (PFU) ^a	Volumen (ml)
< 20	< 4 × 10 ⁸	< 0,2
20 bis < 40	4 × 10 ⁸ bis < 8 × 10 ⁸	0,2 bis < 0,4
40 bis < 60	8 × 10 ⁸ bis < 1,2 × 10 ⁹	0,4 bis < 0,6
60 bis < 200	1,2 × 10 ⁹ bis < 4 × 10 ⁹	0,6 bis < 2

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

a: Die Höchstdosis bei Kindern unter 3 Jahren beträgt 1 ml (2 × 10⁹ PFU).

**Vyjuvek 5 x 10⁹ Plaque-bildende Einheiten/ml
Suspension und Gel zur Herstellung eines Gels**

Tabelle 2. Schritte zur Applikation

<p>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.</p>	
<p>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.</p> <p>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.</p>	
<p>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.</p> <p>Nachdem die Vyjuvek-Tropfen mit dem hydrophoben Verband abgedeckt worden sind, bildet sich innerhalb der Wunde eine dünne, gleichmäßige Vyjuvek-Schicht.</p>	
<p>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.</p>	

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.

Langzeitnachbeobachtung

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 3.

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 Untersu-

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

chungen 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
D-63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: <https://www.pei.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <https://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung von Vyjuvek gemeldet. Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische und unter-

stützende 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 wö-

chentliche Gesamtdosis wurde auf der Grundlage der Alterskategorie definiert: Studienteilnehmende im Alter ≥ 6 Monate bis < 3 Jahre erhielten 1,6 × 10⁹ PFU/Woche, Studienteilnehmende im Alter ≥ 3 Jahre bis < 6 Jahre erhielten 2,4 × 10⁹ PFU/Woche und Studienteilnehmende im Alter ≥ 6 Jahre erhielten 3,2 × 10⁹ 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.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4.

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.

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

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.

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 (E 422)
- Natriumchlorid
- Dinatriumphosphat (E 339)
- Kaliumchlorid (E 508)
- Dikaliumphosphat (E 340)

Gel

- Hypromellose (E 464)
- Trometamol
- Natriumchlorid
- Dinatriumphosphat (E 339)
- Dikaliumphosphat (E 340)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Faltschachteln

2 Jahre bei Lagerung im Gefrierschrank.

Nach dem Auftauen

Wenn kein Gefrierschrank zur Verfügung steht, kann/können die Faltschachtel(n) bis zu 1 Monat im Kühlschranks (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden.

Nach Aufbewahrung im Kühlschranks 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 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 × 10⁹ 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 × 10⁹ PFU) und eine Durchstechflasche mit Hilfsstoffgel (1,5 ml).

Die Konzentration des Arzneimittels beträgt nach dem Mischen 2 × 10⁹ PFU/ml.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5.

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.

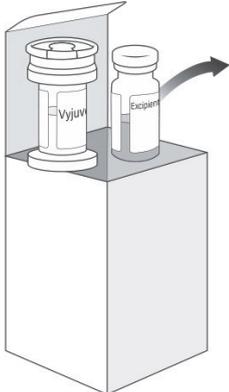
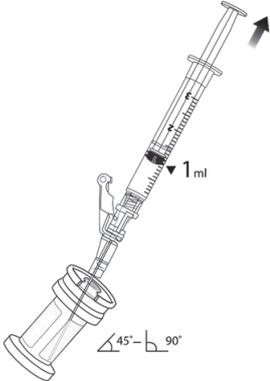
Den Außenbehälter, der für den Transport von vorbereiteten Vyjuvek-Spritzen bestimmt ist, erst am Ort der Anwendung öffnen.

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.

Tabelle 5. Zubereitungsschritte vor der Applikation

<p>Gefrorene Durchstechflaschen müssen vor der Anwendung aus der Faltschachtel genommen und bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. (Schritt 1).</p> <p>Nachdem die Durchstechflaschen aufgetaut sind (etwa 30 Minuten), können sie nicht wieder eingefroren werden. (Schritt 2).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Durchstechflasche mit der Suspension 4- bis 5-mal vorsichtig umdrehen, um den Inhalt zu mischen.</p> <p>Die Kappen von den Durchstechflaschen abnehmen und jeden Durchstechflaschenstopfen mit einem Alkoholtupfer reinigen. Trocknen lassen.</p>	<p style="text-align: center;">Schritt 1</p> 	<p style="text-align: center;">Schritt 2</p>  <p style="text-align: center;">Durchstechflasche mit Gel (links) Durchstechflasche mit der Vyjuvek-Suspension (rechts)</p>
<p>Unter aseptischen Bedingungen 1 ml aufgetaute Suspension (Schritt 1) mit einer 3-ml-Spritze und einer Nadel (z. B. 16G oder 18G) entnehmen.</p> <p>1 ml der aufgetauten Suspension in die Durchstechflasche mit dem aufgetauten Gel geben. (Schritt 2).</p>	<p style="text-align: center;">Schritt 1</p>  <p style="text-align: center;">Durchstechflasche mit der Vyjuvek-Suspension</p>	<p style="text-align: center;">Schritt 2</p>  <p style="text-align: center;">Durchstechflasche mit Gel</p>
<p>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.</p> <p>Die Durchstechflasche mit der Kombination aus Suspension und Gel wird in dieser Anleitung im Folgenden als Vyjuvek-Durchstechflasche bezeichnet.</p>	 <p style="text-align: center;">Vyjuvek-Durchstechflasche</p>	

**Vyjuvek 5 x 10⁹ Plaque-bildende Einheiten/ml
Suspension und Gel zur Herstellung eines Gels**

Fortsetzung der Tabelle

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. Das Arzneimittel nicht anwenden, wenn eine Verfärbung festgestellt wird.



Vyjuvek-Durchstechflasche

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

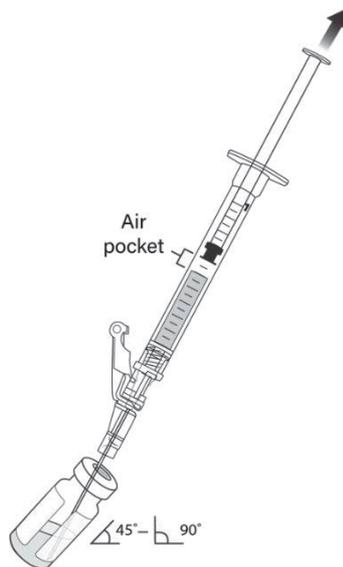
(Schritt 1).

Die Durchstechflasche nicht umdrehen, um die Vyjuvek-Spritze aufzuziehen.

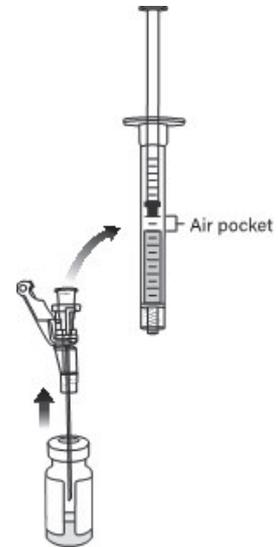
Die Nadel in der Durchstechflasche so weit nach oben ziehen, dass sie sich über der Oberfläche der Vyjuvek-Suspension befindet, ohne sie vollständig aus der Durchstechflasche herauszuziehen. Dann die Spritze lösen und die Nadel im Stopfen der Durchstechflasche lassen **(Schritt 2)**.

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

Schritt 1



Schritt 2

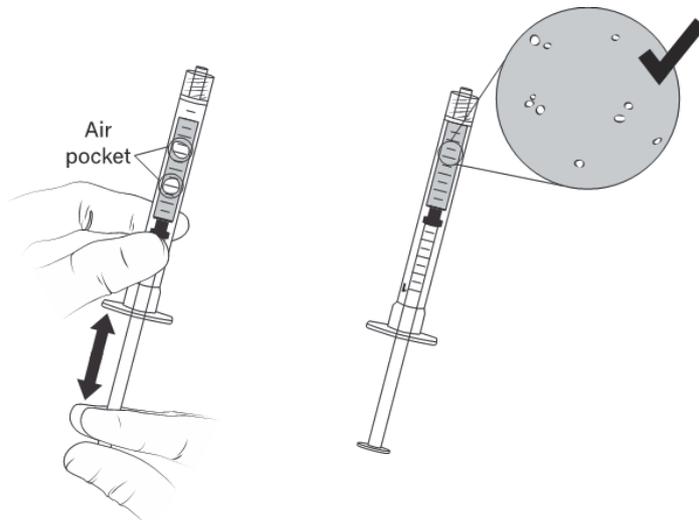


Vyjuvek-Durchstechflasche

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.

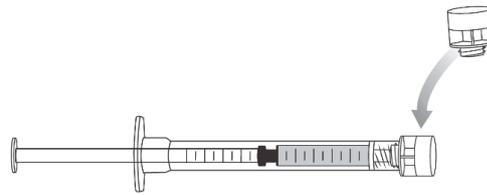
Es können kleine Luftblasen zurückbleiben; das ist normal.



Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

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 × 10⁹ PFU).

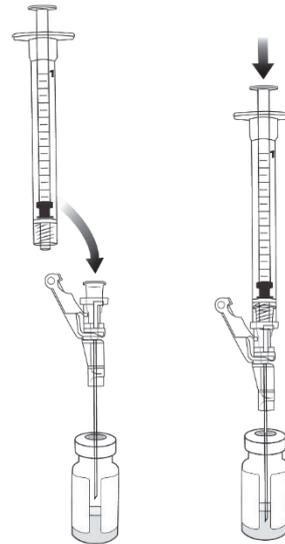
Diesen Schritt gegebenenfalls je nach empfohlener Dosierung wiederholen.

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.



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 Bereinigen 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

April 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

