

VYJUVEK

Summary of Product Characteristics (hyperlinks below)

1. [SmPC English](#)
2. [SmPC Dutch](#)
3. [SmPC German](#)
4. [SmPC French](#)

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vyjuvek 5×10^9 plaque forming units/mL suspension and gel for gel

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.1 General description

Beremagene geperpavec is a replication-defective Herpes Simplex Type-1 HSV-1-based gene therapy vector that has been genetically modified to express the human type VII collagen (COL7) protein under the control of the human cytomegalovirus (hCMV) promoter.

Beremagene geperpavec is produced in Vero cells by recombinant DNA technology.

2.2 Qualitative and quantitative composition

Each vial contains 1 mL extractable volume of suspension containing 5×10^9 plaque forming units (PFU) of beremagene geperpavec.

After mixing 1 mL of the suspension with the gel, Vyjuvek contains 5×10^9 PFU in 2.5 mL. Extractable volume is 2.0 mL (4×10^9 PFU).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Suspension and gel for gel.

The suspension is opalescent yellow to colourless following thaw from its frozen state.

The gel is a clear viscous gel following thaw from its frozen state.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vyjuvek is indicated for the treatment of wounds in patients with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) with mutation(s) in the *collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1)* gene, from birth.

4.2 Posology and method of administration

Vyjuvek should be initiated by healthcare professionals experienced in the management of patients with dystrophic epidermolysis bullosa.

Posology

Vyjuvek is applied cutaneously to wound(s) once a week in small droplets in a grid-like pattern, approximately 1-cm by 1-cm apart. All wounds may not be possible to be treated at each treatment visit.

The recommended total maximum weekly dosing for children from birth up to 3 years old is 1 mL (2×10^9 PFU). The recommended total maximum weekly dosing for children above 3 years of age, adolescents, and adults is 2 mL (4×10^9 PFU).

Vyjuvek should be applied to wounds until they are closed before selecting new wound(s) to treat. Weekly treatment of previously treated wounds should be prioritised if they re-open. If no wounds are present, Vyjuvek should not be administered.

The table below provides a reference on dose per approximate size of the wound in children, adolescents, and adults.

Table 1. Dose by wound area

Wound area (cm ²)*	Dose (PFU) ^a	Volume (mL)
< 20	< 4×10^8	< 0.2
20 to < 40	4×10^8 to < 8×10^8	0.2 to < 0.4
40 to 60	8×10^8 to < 1.2×10^9	0.4 to < 0.6
60 to < 200	1.2×10^9 to < 4×10^9	0.6 to < 2

PFU= plaque forming units.

a: The maximum dose in children below 3 years of age is 1 mL (2×10^9 PFU)

If a dose is missed, Vyjuvek should be administered as soon as possible, and weekly dosing should be resumed thereafter.

Special populations

Elderly population

No dose adjustment is required in patients ≥ 65 years old.

Method of administration

Precaution to be taken before manipulating or administering the product

This medicine contains genetically modified organisms (see section 4.4). During preparation, administration, and disposal, appropriate precautions must be taken. Personal protective equipment (e.g., gloves, mask, and eye protection) should be worn when handling Vyjuvek.

Pregnant women should not prepare or administer Vyjuvek and should avoid direct contact with the treated wounds, or dressings from the treated wounds (see section 6.6).

Administration

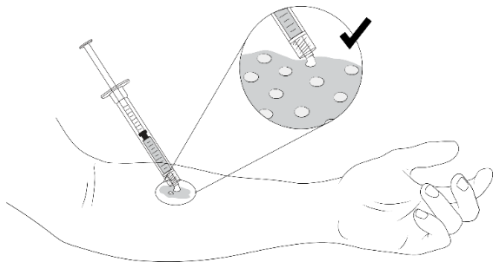
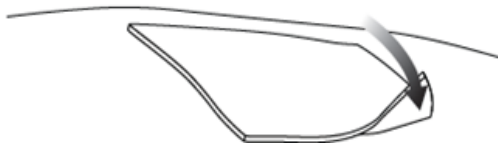
For cutaneous use on wounds only.

Prior to cutaneous use the suspension and gel must be thawed, and the suspension must be mixed into the gel in a pharmacy setting. For detailed instructions on preparation, shelf life after mixing, administration, measures to take in case of accidental exposure, logistics, and disposal of Vyjuvek, see sections 6.3 and 6.6.

A health care professional (HCP) should apply Vyjuvek, either at a healthcare professional setting (e.g., clinic) or the home setting. If deemed appropriate by the healthcare professional, trained patients or caregivers may also apply Vyjuvek.

Wounds should be gently cleaned prior to cutaneous administration using a product that does not contain a virucidal agent. Medicinal products and ointments at the wound area should be removed and the wound should be cleansed prior to Vyjuvek administration to ensure no reduction in its activity (see section 4.5).

Table 2. Steps for administration

Step 1. The Vyjuvek syringe should be primed prior to the initial application by pulling the plunger down and pushing it upwards, so that a small droplet of Vyjuvek forms at the tip of the syringe.	
Step 2. Vyjuvek should be applied to the selected wound, in small droplets approximately 1-cm by 1-cm apart (width of a fingertip) with only the droplet touching the wound. Only the gel should contact the skin. The tip of the syringe should not touch the skin to prevent the contamination of the gel in the syringe.	
Step 3. Once Vyjuvek has been administered to the wound, a hydrophobic dressing should be applied. The dressing should be cut to a size slightly larger than the wound but may vary upon patient preference. Once the Vyjuvek droplets are covered by the hydrophobic dressing, a thin even layer of Vyjuvek will form within the wound.	
Step 4. The standard dressing should be cut to a size larger than the hydrophobic dressing. The standard dressing will be placed over the hydrophobic dressing to prevent dissemination of the gel to other areas of the body or close contacts.	

The dressing should be left in place for approximately 24 hours after Vyjuvek application. Once the Vyjuvek dressings are removed, the patient may continue with their standard of care.

Vyjuvek should continue to be administered weekly until the wounds are closed. If previously treated wounds re-open, Vyjuvek should be applied again. If no wounds are present, Vyjuvek should not be administered.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of the biological medicinal product, the name and the batch number of the administered medicinal product should be clearly recorded.

Squamous cell carcinoma

Vyjuvek should not be applied to wounds with a confirmed or suspicious diagnosis of squamous cell carcinoma (SCC). Vyjuvek may still be applied to other wounds in patients who develop SCC.

Transmission of an infectious agent

Beremagene geperpavec will not replicate in cells and does not integrate into or otherwise interact with the native DNA.

Although beremagene geperpavec is tested for sterility, a risk of transmission of infectious agents exists. Healthcare professionals administering Vyjuvek must, therefore, monitor patients for signs and symptoms of infections after treatment and treat appropriately, if needed.

Individuals handling beremagene geperpavec or assisting with dressing changes should wear protective equipment (see section 6.6).

Pregnant women should not handle dressing waste. Carers or HCPs applying the gel should comply with the requirement to cover wounds with dressings. Patients should also be advised to avoid touching or scratching wound sites to avoid contamination of other areas of the body or close contacts.

Long-term follow-up

Patients are expected to enroll in a non-interventional multi-country study, to assess the long-term safety of beremagene geperpavec in a real-life setting.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been conducted with Vyjuvek. Interactions with topical medicinal products have not been investigated in clinical trials. Other topical medicinal products should not be concomitantly administered with Vyjuvek.

The safety of immunisation with live viral vaccines during or following Vyjuvek treatment has not been studied. There is no data to suggest that Vyjuvek may interfere with the body's ability to appropriately respond to a live virus vaccines.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of beremagene geperpavec in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

The use of Vyjuvek is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether beremagene geperpavec is excreted in human milk.

A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Vyjuvek therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No nonclinical or clinical studies have been performed to evaluate the effect of beremagene geperpavec on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vyjuvek has no or negligible influence on the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Eighteen patients (58%) in the clinical trial reported at least one adverse reaction. The most commonly reported adverse reactions were chills (9.7%) and pruritus (9.7%)..

No adverse reactions led to discontinuation.

Tabulated list of adverse reactions

Unless otherwise stated, the frequencies of adverse reactions are based on all causal adverse event frequencies identified in 31 patients exposed to beremagene geperpavec during a median duration of 25 weeks in the Phase 3 randomised, intra-subject placebo-controlled study. See section 5.1 for information on the main characteristics of patients in clinical trial.

In the following table, adverse reactions are listed by MedDRA system organ class (SOC), preferred term, and by frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

The frequency of adverse reactions is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); very rare ($< 1/10\ 000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3. Adverse reactions

System organ class Preferred term	All subjects (N=31)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	Common
Rhinorrhea	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Pruritus	Common
Erythema	Common
Rash	Common
General disorders and administration site conditions	
Chills	Common

Paediatric population

Of the 31 subjects in the Phase 3 study, 19 (61%) were paediatric subjects (17 years of age or less), including 3 (9.7%) aged 3 years or less. Of the 19 paediatric subjects, 8 were female (42%).

Given the identity of the product, and its route of administration and localized containment, frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be the same as in adults.

Immunogenicity

There was minimal evidence of systemic vector exposure after cutaneous application of Vyjuvek. Antibodies against the viral vector (HSV-1) and transgene protein (COL7) were evaluated in a subset of subjects in the randomised, intra-subject placebo-controlled clinical study. A total of 64% of evaluated subjects (14/22) were anti-HSV-1 antibody positive at baseline. Six of the 8 anti-HSV-1 seronegative subjects seroconverted by week 26 following treatment with Vyjuvek. For subjects with available matched baseline and end-of-study serum samples, anti-drug antibodies (ADAs) to COL7 were detected in 72% (13/18) of subjects treated with Vyjuvek for up to 26 weeks. Neutralizing immunity was not observed at first or repeated Vyjuvek exposure. The impact of seroconversion on maintenance of treatment effect is unknown as data are not available after 26 weeks.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions **via the national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

No case of overdose of Vyjuvek has been reported. Symptomatic and supportive treatment, as deemed necessary by the treating healthcare professional, is advised in case of overdose.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Preparations for the treatment of wounds and ulcers, cicatrizants, ATC code: D03AX16

Mechanism of action

Beremagene geperpavec is a gene therapy based on an engineered, replication-defective herpes simplex virus 1 (HSV-1) encoded with COL7A1 gene, addressing the underlying genetic cause of dystrophic epidermolysis bullosa. The HSV-1 vector belongs to the human herpes virus (HHV) family of double-stranded DNA viruses. Upon cutaneous application to the wounds, beremagene geperpavec can transduce both keratinocytes and fibroblasts. Following entry of beremagene geperpavec into the cells, the vector genome is deposited in the nucleus without integrating into, or otherwise disrupting, host cell DNA. Once in the nucleus, transcription of the encoded human COL7A1 is initiated. The resulting transcripts allow for production and secretion of COL7 by the cell in its mature form. These COL7 molecules arrange themselves into long, thin bundles that form anchoring fibrils. The anchoring fibrils hold the epidermis and dermis together and are essential for maintaining the integrity of the skin.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Vyjuvek in subjects one year of age and older with DEB with mutation(s) in the COL7A1 gene was evaluated in a randomised controlled trial. All study subjects had DEB with genetically confirmed mutation(s) in the COL7A1 gene. Two comparable wounds in each subject were selected and randomised to receive either cutaneous application of beremagene geperpavec or placebo (gel only) weekly for 26 weeks. The total maximum weekly dose was defined based on age category: subjects ≥ 6 months to < 3 years received 1.6×10^9 PFU/week, subjects ≥ 3 years to < 6 years received 2.4×10^9 PFU/week, and subjects ≥ 6 years received 3.2×10^9 PFU/week.

The study enrolled 31 subjects (20 males and 11 females), including 30 subjects with autosomal recessive DEB and one subject with autosomal dominant DEB. The size of the beremagene geperpavec-treated primary wounds ranged from 2 to 57 cm², with 74% of wounds < 20 cm² and 19% from 20 to < 40 cm². The size of the placebo gel-treated wounds ranged from 2 to 52 cm², with 71% of wounds < 20 cm² and 26% from 20 to < 40 cm². The largest size secondary wound treated was ≥ 130 cm². The mean age of the subjects was 17 years (1 year to 44 years), including 61% paediatric subjects (n=19, age 1 to < 17 years) and 9.7% subjects less than 3 years. Sixty-four percent of subjects were White; 19% were Asian, and the remainder were American Indian or Alaska Native.

Efficacy was assessed on the basis of improved wound healing defined as the difference in the proportion of complete (100%) wound closure at 24 weeks confirmed at two consecutive study visits 2 weeks apart, assessed at weeks 22 and 24 or at weeks 24 and 26, between the beremagene geperpavec-treated and the placebo gel-treated wounds. Efficacy was also assessed by the difference in the proportion of complete wound closure assessed at weeks 8 and 10 or at both weeks 10 and 12 between the beremagene geperpavec-treated and the placebo gel-treated wounds. Complete wound healing was defined as 100% wound closure from the exact wound area selected at baseline, specified as skin re-epithelialization without drainage, evaluated at two consecutive visits two weeks apart. The efficacy results are summarised in Table 4.

Table 4. Primary end point and key secondary end point*

Wound closure assessment timepoints	Primary wounds exposed to beremagene geperpavec (N=31)	Primary wounds exposed to placebo (N=31)	Absolute difference (95% CI)	p value
Primary end point: complete wound healing at 6 months ^{†‡}	20.9 (67%)	6.7 (22%)	46 (24-68%)	0.002
Key secondary end point: complete wound healing at 3months [‡]	21.9 (71%)	6.1 (20%)	51 (29-73%)	<0.001

*The primary and key secondary end points were analysed in the intention-to-treat population. Multiple-imputation methods were used to account for missing data. Fractional counts are due to the multiple-imputation procedure used for analysis. Hypothesis testing was performed with the use of exact McNemar's test.

[†]Primary wounds were assessed at weeks 22 and 24 or weeks 24 and 26.

[‡]Primary wounds were assessed at weeks 8 and 10 or weeks 10 and 12.

5.2 Pharmacokinetic properties

In the confirmatory trial, systemic exposure assessments were conducted at weekly clinical site visits via quantification of beremagene geperpavec genomes in blood and urine samples (vector shedding) using a validated qPCR assay. All blood samples and all but one urine sample collected throughout the study were below the limit of detection/quantification for all subjects, indicating no significant systemic exposure of the subjects to the vector.

Clinical pharmacokinetics and shedding

Biodistribution and vector shedding studies were supportive and indicated a lack of systemic exposure after localised, cutaneous administration of beremagene geperpavec.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of single and repeated dose administration in toxicology studies.

Animal developmental and reproductive toxicity studies have not been conducted.

No studies have been conducted to evaluate the effects of beremagene geperpavec on carcinogenesis, mutagenesis, or impairment of fertility.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Suspension

Glycerol (E422)
Sodium chloride
Disodium phosphate (E339)
Potassium chloride (E508)
Dipotassium phosphate (E340)

Gel

Hypromellose (E464)
Trometamol
Sodium chloride
Disodium phosphate (E339)
Dipotassium phosphate (E340)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened cartons

2 years when stored in the freezer.

After thawing

If a freezer is not available, the carton(s) may be stored in a refrigerator (2°C to 8°C) for up to 1 month.

Once stored in the refrigerator, the medicinal product should not be re-frozen.

After mixing

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 168 hours (7 days) at 2-8°C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless mixing has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Syringes can be stored at room temperature for up to 8 hours.

Transport conditions for mixed product

Transport mixed product at 2-8°C to site of administration.

6.4 Special precautions for storage

Unopened cartons

Store frozen at -15°C to -25°C. Transport frozen (< -20°C).

Keep the vials in the carton prior to thawing in order to protect from light.

After thawing and mixing

For storage conditions after thawing and after mixing of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Each carton of Vyjuvek contains one vial of suspension and one vial of gel.

Suspension

1 mL extractable volume containing 5×10^9 PFU in a cyclo-olefin copolymer vial with a thermoplastic elastomer closure and green cap.

Gel

1.5 mL fill volume in a separate Type-1 glass vial with a bromobutyl elastomer stopper and blue cap.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

This medicine contains genetically modified organisms (see section 4.4). During preparation, administration, and disposal, appropriate precautions must be taken. Personal protective equipment (e.g., gloves, mask, and eye protection) should be worn when handling Vyjuvek.

HCPs or carers who are pregnant should not administer Vyjuvek and should not come into direct contact with treated wounds, or all material that has been in contact with treated wounds.

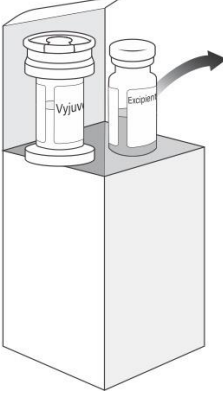
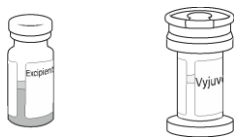
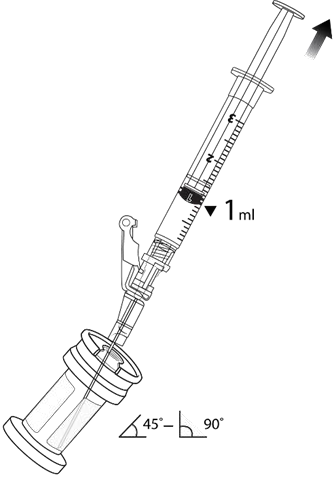
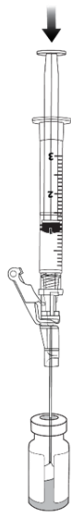
Preparation prior to administration

Follow the steps below for Vyjuvek preparation.

Each carton contains one vial of suspension (1 mL extractable volume containing 5×10^9 PFU) and one vial of excipient gel (1.5 mL).

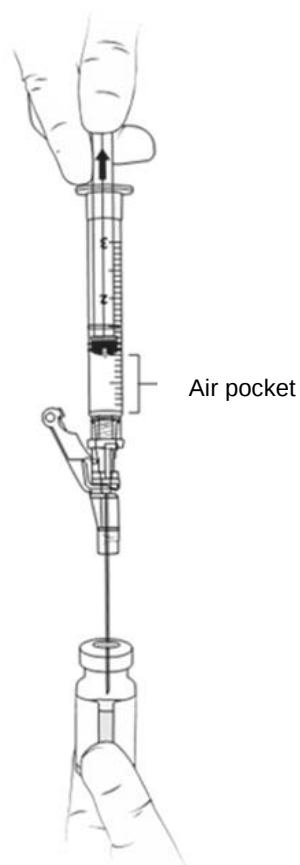
Concentration of the medicinal product is 2×10^9 PFU/mL after mixing.

Table 5. Preparation steps prior to administration

Before use, frozen vials must be removed from the carton and left at room temperature. (Step 1). Once the vials are thawed (for approximately 30 minutes), they cannot be re-frozen. (Step 2) Visually inspect the suspension vial. The suspension may contain white to off-white particulates that are inherent to the product. The suspension may vary in colour from opalescent yellow to colourless. Do not use this medication if you notice any discolouration. Visually inspect the gel vial. The gel is a clear, colourless, viscous gel. Do not use the gel if you notice any particulates or discolouration. Gently invert the suspension vial 4-5 times to mix the contents. Remove the caps from the vials and clean each vial stopper with an alcohol pad. Allow them to dry.	Step 1 	Step 2  Gel vial (left) Vyjuvek suspension vial (right)
Using an aseptic technique, withdraw 1 mL of thawed suspension (Step 1) using a 3 mL syringe and needle (e.g., 16G or 18G). Transfer 1 mL of thawed suspension into the thawed gel vial. (Step 2).	Step 1  Vyjuvek suspension vial	Step 2  Gel vial

Without removing the needle from the gel vial, pull the needle so it is above the liquid, remove 1 mL of air (**air pocket**) to vent the gel vial following the addition of the 1 mL of Vyjuvek suspension, and only then remove the syringe and needle and discard them.

The vial with the combined suspension and gel will be referred to as the Vyjuvek vial for the remainder of these instructions.



Vyjuvek vial

Place an alcohol pad on the gel vial stopper and shake the vial vigorously by hand for at least 10 seconds. The excipient gel should incorporate the suspension to form a homogeneous gel.

Visually inspect the Vyjuvek vial. The gel containing the active substance may contain white to off-white particulates that are inherent to the product.

The mixed product, like the suspension, may vary in colour from opalescent yellow to colourless. Do not use this medication if you notice any discolouration.

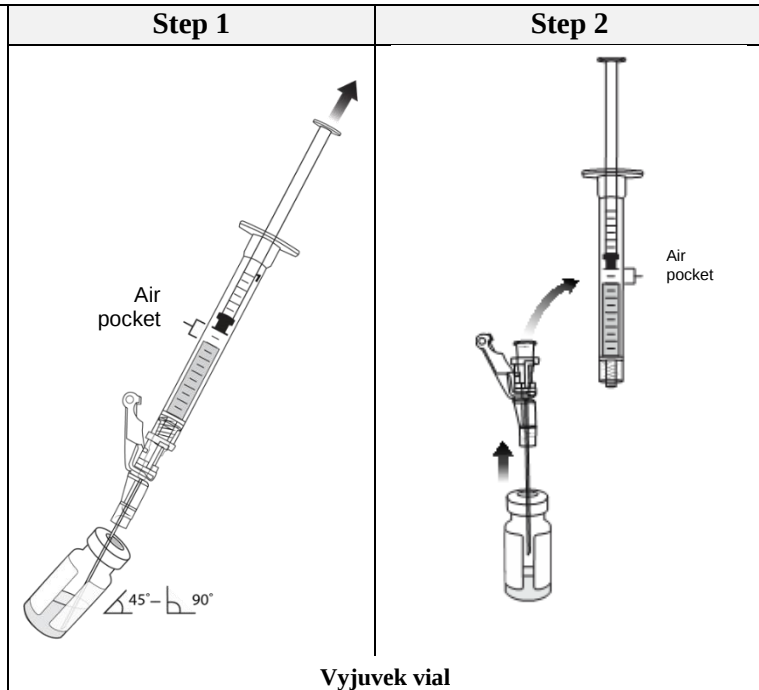


Vyjuvek vial

Connect a new needle (e.g., 16G or 18G) to a 1 mL syringe and slowly withdraw 0.5 mL of Vyjuvek (**Step 1**). Do not invert the vial to withdraw the Vyjuvek syringe.

Without removing the needle from the vial, lift the tip of the needle above the Vyjuvek and disconnect the syringe, leaving the needle within the vial stopper (**Step 2**).

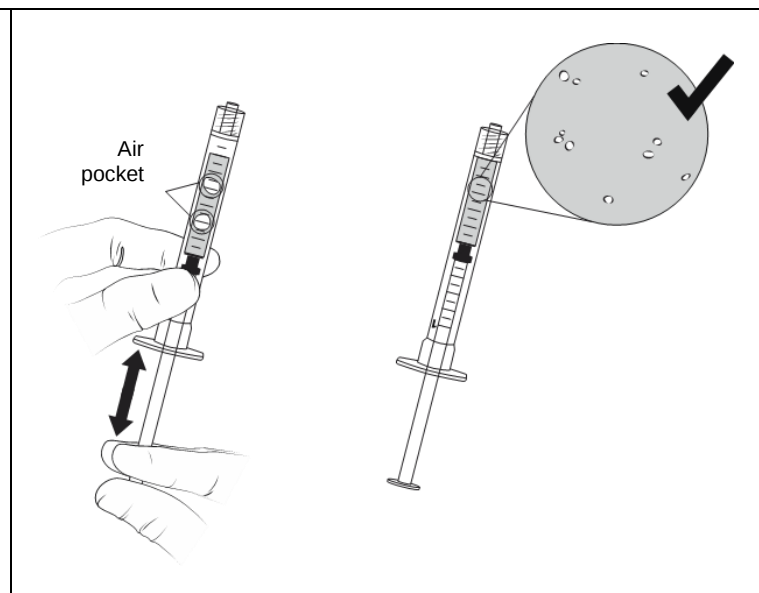
An **air pocket** may form, this is normal.



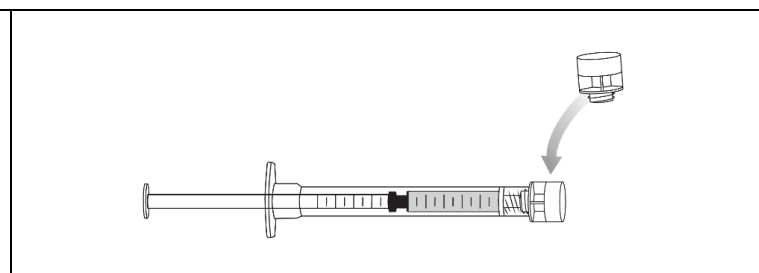
Gently manipulate the plunger up and down to remove the air pocket.

DO NOT flick the syringe to remove the air pocket.

Small bubbles may remain, this is normal.



Cap the syringe and set aside.



Obtain the next 1 mL syringe and connect it to the needle in the gel vial stopper and withdraw 0.5 mL of Vyjuvek, remove the air pocket and cap the syringe. Extractable volume is 2.0 mL (4×10^9 PFU).

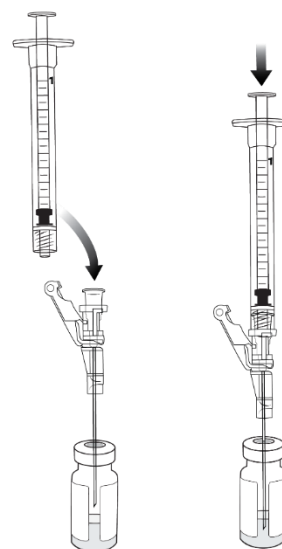
Repeat as applicable based on the recommended posology.

Label the syringe with patient's ID, name of the product, lot number, EXP date, and storage conditions. Avoid covering the syringe marks needed for administration.

Place the capped Vyjuvek syringes into a sealable plastic bag .

Label the plastic bag with patient's ID, name of the product, lot number, EXP date, and storage conditions.

No more than 2 mL (four 0.5 mL syringes) can be used in the same week as this is the maximum weekly dose.



Place a sealable plastic bag with Vyjuvek syringes into an appropriate insulated tertiary container (“outer container”) to maintain a transport temperature of 2°C to 8°C suitable for transport and in order to protect from light.

The outer container needs to be fully closed for transportation.

Open the outer container designed for transportation of prepared Vyjuvek syringes only at the site of administration.).

Reception and storage at administration site

After receipt of the outer container, store the outer container in a secure, room-temperature location that is clean, out of reach of children, and free from potential contamination.

Only the person responsible for the administration should open the outer container.

The person responsible for the administration should check that the outer container is intact and there are no signs of leakage before use (see section 4.2).

Measures to take in case of accidental exposure

In case of accidental exposure local guidance for pharmaceutical waste must be followed.

All surfaces that may have come in contact with beremagene geperpavec must be cleaned and all spills must be disinfected with a virucidal agent such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or < 0.4% ammonium chloride.

In the event of an accidental exposure through a splash to the eyes or mucous membranes, flush with clean water for at least 5 minutes.

In the event of exposure to intact skin or needlestick injury, clean the affected area thoroughly with soap and water and/or a disinfectant.

Precautions to be taken for the disposal of the medicinal product

Any unused medicinal product or waste material (e.g., vial, syringe, needle, cleaning materials) that that may have come in contact with Vyjuvek should be disposed of in compliance with local guidance for pharmaceutical waste.

Disinfect dressings with a virucidal agent, such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or < 0.4% ammonium chloride, and dispose of the disinfected dressings in a separate sealed plastic bag in household waste or according to local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1918/001

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL
PRODUCT**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

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

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
 - Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.
-
- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch of Vyjuvek in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication

media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The MAH shall ensure that in each Member State where Vyjuvek is marketed, all HCPs (pharmacists, prescribing physicians, and/or nurses) and patients/carers who are expected to prescribe, use, or oversee the administration of Vyjuvek have access to/are provided with the following educational packages aimed at highlighting the important potential risks of Vyjuvek. These packages will be translated into the local language to ensure understanding of proposed mitigation measures by all users.

HCP educational materials consist of

- Guide for HCPs
- Vyjuvek dose preparation video
- Vyjuvek administration video

Patient/Caregiver educational materials consist of

- Guide for patients and caregivers
- Vyjuvek administration video

Guide for HCP

The guide will explain the following

Preparation and administration

- Training on how to prepare and administer Vyjuvek, including a QR code with access to a preparation and administration video.
- Ability for the HCP to order a demonstration kit to facilitate the training of the HCP, patient, or caregiver.

Storage and Transport

- Appropriate storage conditions prior to and after mixing of Vyjuvek and handling of the drug
- Requirements for transport of prepared syringes to the setting of administration (including surveillance of temperature and timeline)

Administration objectives and patient/caregiver counselling

- The appropriate dosing and treatment plan
- Detailed information on treated wound dressing
- Steps to consider to prevent further accidental exposure
- Actions to take in the event of an accidental exposure and in case of emergency
- Appropriate biological waste management
- The HCP should provide and discuss the patient and caregiver guide with the patient/caregiver
- HCPs should encourage patients to participate in the long-term study PASS-01

Home setting

- Requirements for home administration, including availability and timely administration
- In case of in-home administration, the prescribing physician should establish a treatment plan, indicating the appropriate dose and prioritizing wounds to treat initially and sequential wounds to treat afterwards
- Suitability of the patient for home administration by HCP:
 - Training of HCP who will administer the product in home setting
 - Educating / counselling of patient and caregiver on home administration and discuss and provide the patient and caregiver guide
- Suitability of the patient for home administration by care giver or patient:

- Requirement for at least one application of Vyjuvek to be administered by patient/caregiver under the supervision of a HCP in a healthcare setting (or as many times as needed to be compliant with all steps)

Guide for patients and caregivers

The guide will explain the following

- Training administration video (QR code with access to administration video)
- How the administration of Vyjuvek is performed
- Steps to consider to prevent accidental exposure
- Actions to take in the event of an accidental exposure and in case of emergency
- Detailed information on treated wound dressing, including changing and disposing of wound dressings
- Appropriate biological waste management
- Encourage the patient to participate in the long-term study PASS-01

Home setting

- Requirements for home administration, including availability and timely administration
- Requirements for transport of prepared syringes to the setting of administration (including storage conditions and timeline)
- Appropriate storage conditions of Vyjuvek and handling of the drug
- In the case of home administration by a caregiver or patient, there will be a requirement for at least one application of Vyjuvek to be administered by patient/caregiver to take place under the supervision of a HCP in a healthcare setting (or as many times as needed to be compliant with all steps)
- The prescribing physician has established a treatment plan, indicating the appropriate dose and prioritizing wounds to treat initially and sequential wounds to treat afterwards

Vyjuvek dose preparation video

The video will explain: all steps necessary for mixing and preparing the Vyjuvek syringes for administration, including transport conditions of the prepared syringes to the setting for administration in accordance with the EU SmPC and package leaflet.

Vyjuvek administration video

The video will explain: all steps of administration including wound dressing and waste disposal in accordance with the EU SmPC and package leaflet and national guidelines on genetically modified and biological material.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): In order to further characterise the long-term safety of Vyjuvek in patients with dystrophic epidermolysis bullosa with mutation(s) in the collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1) gene, including patients less than 6 months of age, the MAH should conduct and submit the results of a prospective, non-interventional, multi-country study in patients treated with Vyjuvek in a real-life clinical setting.	Final report: 31 December 2034

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Vyjuvek 5×10⁹ plaque forming units/mL suspension and gel for gel
beremagene geperpavec

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 1 mL extractable volume of suspension containing 5×10⁹ plaque forming units (PFU) of beremagene geperpavec.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients in suspension: E422, sodium chloride, E339, E508, E340.

Excipients in gel: E464, trometamol, sodium chloride, E339, and E340.

See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension and gel for gel

1 suspension vial, 1 mL
1 vial of 1.5 mL excipient gel

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Cutaneous use.

Thaw before use. Suspension must be mixed with gel before use.

QR code to be included

For more information scan QR code or visit: <http://ema.krystallabel.com/>

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store frozen at -15°C to -25°C.

Keep the vials in the outer carton prior to thawing in order to protect from light.

Shelf life after thawing: 1 month refrigerated (2°C to 8°C). Date of thawing ____/____/____.

Once thawed, do not refreeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

This medicine contains genetically modified organisms.

Dispose of in compliance with the local guidance for pharmaceutical waste.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1918/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL (SUSPENSION)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Vyjuvek 5×10⁹ PFU/mL suspension for gel
beremagene geperpavec
Cutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Mix with gel before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

1 mL

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL (GEL)
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Gel for Vyjuvek
Cutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Mix with suspension

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

1.5 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient, or carer

Vyjuvek 5×10⁹ Plaque Forming Units/mL suspension and gel for gel beremagene geperpavec

- ▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

If you are the carer of a patient who will receive Vyjuvek, when “you” appears in this package leaflet, it refers to your charges except where it says otherwise.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Vyjuvek is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Vyjuvek
3. How Vyjuvek is given
4. Possible side effects
5. How Vyjuvek is stored
6. Contents of the pack and other information

1 What Vyjuvek is and what it is used for

Vyjuvek is a modified viral gene therapy. It contains the active substance beremagene geperpavec, a genetically modified virus encoding for the human protein COL7.

Vyjuvek is used to treat wounds in patients with a rare genetic disorder called dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) with mutation(s) in the collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1) gene, which primarily affects the skin. It can be used from birth onward. DEB is caused by a faulty gene that affects the production of the COL7 protein, which glues the skin layers together. If this protein is missing or does not function appropriately, the layers of the skin will not join properly. This makes the skin very fragile and likely to blister.

Vyjuvek has been modified to make the virus contain working copies of the faulty gene found in patients with DEB. The medicine delivers these working copies of the gene into the cells of the wound to help the skin heal. The modified virus and genetic material in this medicine do not change your own DNA.

2 What you need to know before you are given Vyjuvek

You must not be given Vyjuvek:

- if you are allergic to beremagene geperpavec or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you administer or you are administered Vyjuvek if you have a type of skin cancer called squamous cell carcinoma. Vyjuvek should not be applied to wounds with a

confirmed or suspected diagnosis of squamous cell carcinoma. In people who develop squamous cell carcinoma, Vyjuvek may still be applied to wounds on skin that has no confirmed or suspected squamous cell carcinoma.

Accidental contact with Vyjuvek

This medicine contains genetically modified organisms. Although it will not integrate with your own DNA, accidental exposure of area's other than wounded skin should be avoided.

You and/or your doctor or nurse should:

- Avoid direct contact with treated wounds (e.g., touching or scratching) and dressings of treated wounds for approximately 24 hours following treatment.
- Your doctor or nurse and your carer should wear personal protective equipment (e.g., gloves, mask, eye protection) when administering Vyjuvek and assisting with changing wound dressings and handling their disposal (e.g., gloves), see section 3 “How Vyjuvek is given”.

Long-term follow-up

Patients taking this medicine may take part in a study that looks at the long-term safety of this medicine. Talk to your doctor or nurse about this study and how you can participate.

Other medicines and Vyjuvek

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines.

There is no information on how Vyjuvek could react with other medicines applied to your wounds. Do not apply other medicines to your wounds along with Vyjuvek. Once Vyjuvek has been cleaned from the wounds, routine care may resume.

If you have any further questions on the use of this medicine with other medicines, ask your doctor or nurse.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you might be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor or nurse for advice before being treated with Vyjuvek or handling Vyjuvek.

The effects of this medicine on pregnancy and the unborn child are not known. The use of Vyjuvek is not recommended while you are pregnant.

Vyjuvek has not been studied in breast-feeding women. It is not known whether it passes into breast milk. It is important to tell your doctor or nurse if you are breastfeeding or plan to do so. They will then help you decide whether to stop breast-feeding, or whether to stop taking Vyjuvek, taking into account the benefit of breast-feeding to the baby and the benefit of Vyjuvek to you.

Driving and using machines

Vyjuvek is expected to have little to no effect on the ability to drive or use machines.

3 How Vyjuvek is given

Vyjuvek is for cutaneous use on wounds only. Vyjuvek is given once a week by a doctor or nurse either in a clinic or at home. If your doctor or nurse considers it appropriate, you or your carer may also apply the medicine after you/your carer have been properly trained.

Always use this medicine exactly as your doctor or nurse has told you. Check with your doctor or nurse if you are not sure.

The maximum recommended weekly dose of Vyjuvek for children less than 3 years is up to 1 mL (2×10^9 PFU).

The maximum recommended weekly dose of Vyjuvek for adults and children aged 3 years and above is up to 2 mL (4×10^9 PFU).

Wound area (cm ²)*	Volume (mL)
< 20	< 0.2
20 to < 40	0.2 to < 0.4
40 to 60	0.4 to < 0.6
60 to < 200	0.6 to < 2

PFU=plaque forming units

*Vyjuvek should be applied to the selected wound, in small droplets approximately 1-cm by 1-cm apart (width of a fingertip).

All wounds may not be possible to be treated at each treatment visit. Vyjuvek should be applied to wounds until they are closed before selecting new wound(s) to treat. Weekly treatment of previously treated wounds should be prioritised if they re-open. If no wounds are present, Vyjuvek should not be administered.

How to apply Vyjuvek

Your pharmacist will prepare Vyjuvek for you. Vyjuvek will be supplied to you in capped syringes. Make sure you have the correct number of syringes according to your recommended posology.

Wound preparation

The wounds should be gently cleaned before applying Vyjuvek.

- Gently remove any medicines and ointments at the wound area.
- Do not use products that may contain anti-viral agents. If you are unsure if something you use contains these agents, ask your doctor or nurse.

Syringe preparation

The Vyjuvek syringes will be dispensed from the pharmacy in a plastic bag within an appropriate insulated container for transport to the setting of administration (e.g., to the clinical setting or home setting) (see section 5 How Vyjuvek is stored).

After you receive the insulated container, you must store the container in a secure, room-temperature location that is clean and free from potential contamination.

- Only the person responsible for the administration should open the container.
- The person responsible for the administration should check that the container is intact and there are no signs of leakage before use.

Pregnant women should not prepare or give Vyjuvek and should avoid direct contact with the skin where the medicine is applied or with dressings that have been in contact with the medicine.

Personal protective equipment e.g., gloves, mask, and eye protection) should be worn when handling Vyjuvek.

Get the syringe ready.

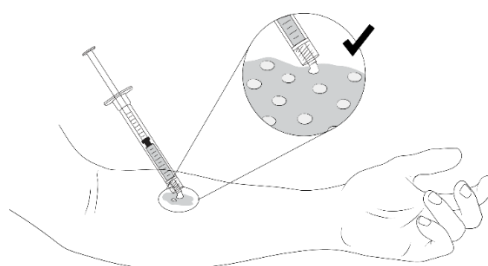
- With each new syringe, before initial use, begin by pulling the plunger of the syringe down slightly, then gently pushing the plunger upwards toward the tip of the syringe.
- A small droplet of Vyjuvek should form at the tip of the syringe.

Apply Vyjuvek to the selected wound, in small droplets approximately 1-cm by 1-cm apart (width of a fingertip) with only the Vyjuvek droplet touching the wound.

The tip of the syringe should not touch the skin to prevent the contamination of the gel in the syringe.

The resulting droplet pattern should loosely resemble a grid.

The amount of Vyjuvek applied may vary as the wound decreases or increases in size.



Once Vyjuvek has been administered to the wound, cover the wound with a non-absorbent, water-repellent dressing (a dressing that will not absorb Vyjuvek). The dressing should be cut to a size slightly larger than the wound but may vary upon your preference.

Once the Vyjuvek droplets are covered by the water-repellent dressing, a thin even layer of Vyjuvek will form within the wound.



The standard wound care dressing should be cut to a size larger than the non-absorbent, water-repellent dressing. Cover the non-absorbent dressing with the standard dressing.



Leave the dressing for approximately 24 hours after treatment.

Avoid touching or scratching treated wound areas or dressings.

Following the Vyjuvek dressing change, your routine care may resume.

Measures to take in case of accidental exposure

In the event of an accidental exposure (e.g., through a splash to the eyes or mucous membranes), flush with clean water for at least 5 minutes.

In the event of exposure to intact skin, clean the affected area thoroughly with soap and water and/or a disinfectant.

All working surfaces that may have come in contact with beremagene geperpavec must be cleaned and all spills must be disinfected with a virucidal agent such as bleach.

Syringe disposal

Any used or unused Vyjuvek syringe or material that may have come in contact with Vyjuvek (e.g., gloves) should be disposed of in compliance with local guidance for pharmaceutical waste.

Changing and disposing of wound dressings

People changing (or assisting with changing) Vyjuvek wound dressings and handling their disposal should wear protective gloves.

All dressings that may have come into contact with Vyjuvek should be disinfected with an anti-viral agent, such as bleach. The disinfected bandages can be disposed in a separate sealed plastic bag in household waste or in accordance with local requirements.

Ask your doctor or nurse if you have questions after reading this package leaflet.

How long should you take Vyjuvek

You should continue using the medicine weekly until the wounds are closed. If previously treated wounds re-open, the medicine will be applied again. It may not be possible to apply Vyjuvek to all wounds at each treatment. If you do not have wounds, you should not receive treatment with Vyjuvek.

If you are given more Vyjuvek than you should have

There is limited clinical experience with overdose of Vyjuvek. In case of overdose, your doctor or nurse will treat the symptoms as necessary.

If you miss a dose of Vyjuvek

If a dose is missed, Vyjuvek should be administered as soon as possible, and weekly treatments will continue. It is not recommended to stop your treatment without first consulting your doctor or nurse.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4 Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The most frequently occurring adverse reactions reported in the clinical study were:

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Itching of the skin
- Chills
- Reddening of the skin
- Rash of the skin
- Cough
- Runny nose

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5 How Vyjuvek is stored

You will receive the medicine in capped syringes within a sealable plastic bag, in an appropriate insulated container (“outer container”) for transport. Store this medicine as recommended by your pharmacist.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Your pharmacist is responsible for the adequate storage of the medicine. The following information is provided for your pharmacist.

Store frozen at -15°C to -25°C.

Keep the vials in the carton prior to thawing in order to protect from light.

After thawing the carton(s) may be stored in a refrigerator (2°C to 8°C) for up to 1 month.

After mixing chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 168 hours (7 days) at 2 to 8°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless mixing has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

The syringes may be left at room temperature for up to 8 hours.

Do not use this medicine after the expiry date. The syringes may vary in colour from opalescent yellow to colourless. Do not use this medicine if you notice any discolouration.

Check with your doctor or nurse if you have any questions.

6 Contents of the pack and other information

What Vyjuvek contains

- The active substance is beremagene geperpavec. One vial contains 5×10^9 PFU of beremagene geperpavec suspension in 1 mL.
- The other ingredients are:
 - Suspension: glycerol (E422), sodium chloride, disodium phosphate (E339), potassium chloride (E508), dipotassium phosphate (E340).
 - Gel: hypromellose (E464), trometamol, sodium chloride, disodium phosphate (E339), dipotassium phosphate (E340).

What Vyjuvek looks like and contents of the pack

Vyjuvek 5×10^9 PFU/mL is a suspension and gel for gel.

Suspension

Opalescent yellow to colourless suspension following thaw from its frozen state. It is supplied in a cyclo-olefin copolymer vial with a thermoplastic elastomer closure and a green cap containing 1 mL of suspension.

Gel

Clear viscous gel, following thaw from its frozen state. It is supplied in a Type-1 glass vial with a bromobutyl elastomer stopper and a blue cap containing 1.5 mL of gel.

Each carton contains one vial of suspension and one vial of gel.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

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

Manufacturer

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
The Netherlands

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

Detailed information on administration of this product is also available by scanning the QR code included below or on the outer carton with a smart phone.

The same information is also available on the following URL: <http://ema.krystallabel.com/>
QR code to be included

The following information is intended for healthcare professionals (HCPs) only:

Refer to the Summary of Product Characteristics (SmPC) before using.

Preparation and administration of Vyjuvek

This medicine contains genetically modified organisms.

During preparation, administration, and disposal, appropriate precautions must be taken. Personal protective equipment (e.g., gloves, mask, and eye protection) should be worn when handling Vyjuvek.

HCPs or carers who are pregnant should not administer Vyjuvek and should not come into direct contact with treated wounds, or all material that has been in contact with treated wounds.

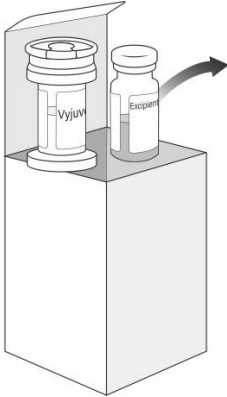
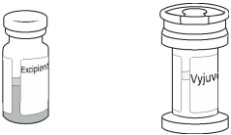
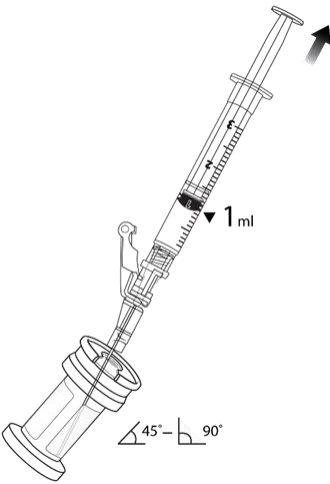
Preparation prior to administration

Follow the steps below for Vyjuvek preparation.

Each carton contains one vial of suspension (1 mL) and one vial of gel (1.5 mL)

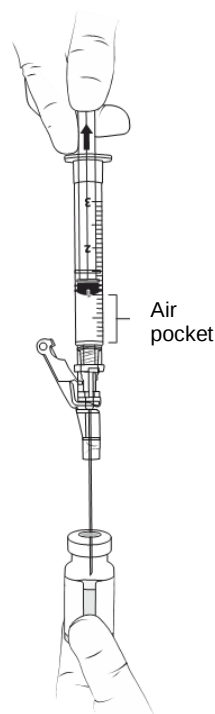
Concentration of the medicinal product is 2×10^9 PFU/mL after mixing.

Table 1. Preparation prior to administration

	Step 1	Step 2
Before use, frozen vials must be removed from the carton and left at room temperature. (Step 1). Once the vials are thawed (for approximately 30 minutes), they cannot be re-frozen. (Step 2) Visually inspect the suspension vial. The suspension may contain white to off-white particulates that are inherent to the product. The suspension may vary in colour from opalescent yellow to colourless. Do not use this medication if you notice any particulates or discolouration. Visually inspect the gel vial. The gel is a clear, colourless, viscous gel. Do not use the gel if you notice any particulates or discolouration. Gently invert the suspension vial 4-5 times to mix the contents. Remove the caps from the vials and clean each vial stopper with an alcohol pad. Allow them to dry.		 Gel vial (left) Vyjuvek suspension vial (right)
Using an aseptic technique, withdraw 1 mL of thawed suspension (Step 1) using a 3 mL syringe and needle (e.g., 16G or 18G). Transfer 1 mL of thawed suspension into the thawed gel vial (Step 2).	 Vyjuvek suspension vial	 Gel vial

Without removing the needle from the gel vial, pull the needle so it is above the liquid, remove 1 mL of air (**air pocket**) to vent the gel vial following the addition of the 1 mL of Vyjuvek suspension, and only then remove the syringe and needle and discard them.

The vial with the combined suspension and gel will be referred to as the Vyjuvek vial for the remainder of these instructions.



Vyjuvek vial

Place an alcohol pad on the gel vial stopper and shake the vial vigorously by hand for at least 10 seconds. The excipient gel should incorporate the suspension to form a homogeneous gel.

Visually inspect the Vyjuvek vial. The gel containing the active substance may contain white to off-white particulates that are inherent to the product. The mixed product, like the suspension, may vary in colour from opalescent yellow to colourless. Do not use this medicine if you notice any particulates or discolouration.

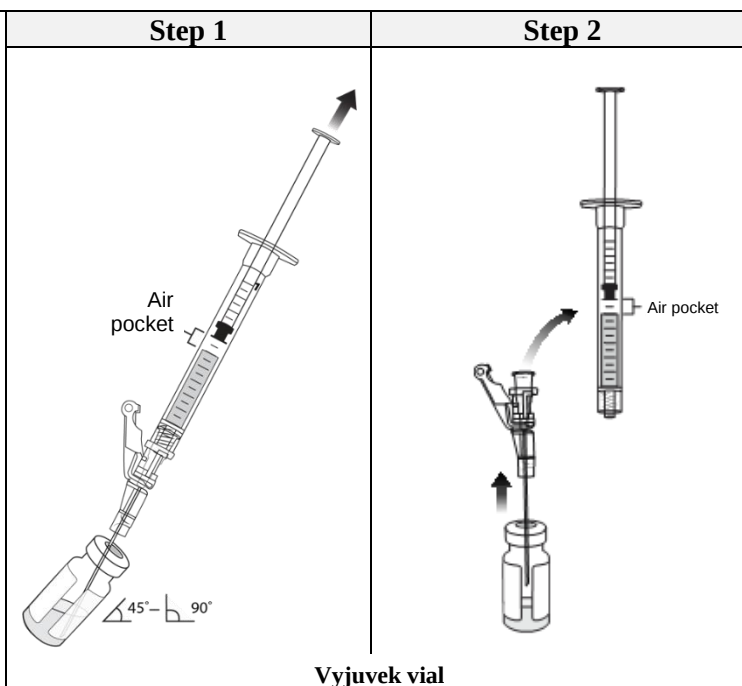


Vyjuvek vial

Connect a new needle (e.g., 16G or 18G) to a 1 mL syringe and slowly withdraw 0.5 mL of Vyjuvek (**Step 1**). Do not invert the vial to withdraw the Vyjuvek syringe.

Without removing the needle from the vial, lift the tip of the needle above the Vyjuvek and disconnect the syringe, leaving the needle within the vial stopper (**Step 2**).

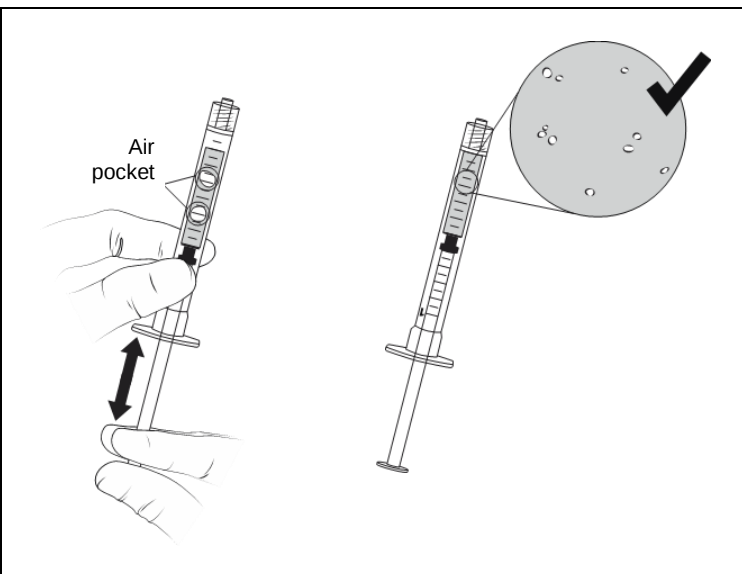
An **air pocket** may form, this is normal.



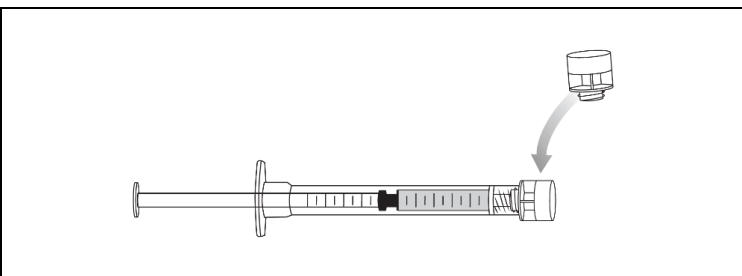
Gently manipulate the plunger up and down to remove the air pocket.

DO NOT flick the syringe to remove the air pocket.

Small bubbles may remain, this is normal.



Cap the syringe and set aside.



Obtain the next 1 mL syringe and connect it to the needle in the gel vial stopper and withdraw 0.5 mL of Vyjuvek, remove the air pocket and cap the syringe. Extractable volume is 2.0 mL (4×10^9 PFU).

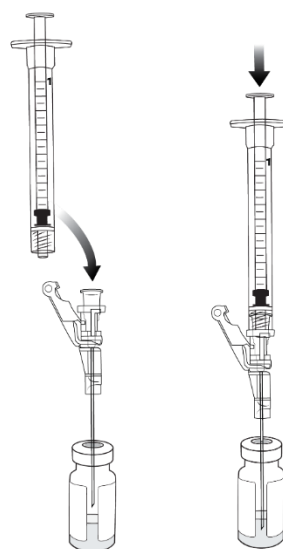
Repeat as applicable based on the recommended posology.

Label the syringe with patient's ID, name of the product, lot number, EXP date, and storage conditions. Avoid covering the syringe marks needed for administration.

Place the capped Vyjuvek syringes into a sealable plastic bag .

Label the plastic bag with patient's ID, name of the product, Lot number, EXP date, and storage conditions.

No more than 2 mL (four 0.5 mL syringes) can be used in the same week as this is the maximum weekly dose.



Place a sealable plastic bag with Vyjuvek syringes into an appropriate insulated tertiary container ("outer container") to maintain a transport temperature of 2°C to 8°C suitable for transport and in order to protect from light.

The outer container needs to be fully closed for transportation.

Open the outer container designed for transportation of prepared Vyjuvek syringes only at the site of administration.

Measures to take in case of accidental exposure

All surfaces that may have come in contact with beremagene geperpavec must be cleaned and all spills must be disinfected with a virucidal agent such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or <0.4% ammonium chloride.

In the event of an accidental exposure (e.g., through the splash to the eyes or mucous membranes), flush with clean water for at least 5 minutes.

In the event of exposure to intact skin or needlestick injury, clean the affected area thoroughly with soap and water and/or a disinfectant.

Precautions to be taken for the disposal of the medicinal product

Disinfect bandages from the first dressing change with a virucidal agent, such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or <0.4% ammonium chloride, and dispose of the disinfected bandages in a separate sealed plastic bag in household waste or according to local requirements.

Any used or unused Vyjuvek syringe or material that that may have come in contact with Vyjuvek (e.g., needles, syringes, gloves, etc.) should be disposed of in compliance with local guidance for pharmaceutical waste.

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyjuvek 5×10^9 plaquevormende eenheden/ml suspensie en gel voor gel

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Beremagene geperpavec is een op replicatiedefectief herpes-simplexvirus type 1 (HSV-1) gebaseerde gentherapievector die genetisch is gemodificeerd om het humane type VII collageen (COL7)-eiwit uit te drukken onder controle van de humaan-cytomegalovirus-promotor (hCMV-promotor).

Beremagene geperpavec wordt met behulp van recombinant-DNA-technologie in Verocellen geproduceerd.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke flacon bevat 1 ml extraheerbaar volume aan suspensie met 5×10^9 plaquevormende eenheden (PFU) beremagene geperpavec.

Na vermenging van 1 ml suspensie met de gel bevat Vyjuvek 5×10^9 PFU in 2,5 ml. Het extraheerbare volume is 2,0 ml (4×10^9 PFU).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie en gel voor gel.

De suspensie is opaalachtig geel tot kleurloos na ontdooiing uit de bevroren toestand.

De gel is een heldere, viskeuze gel na ontdooiing uit de bevroren toestand.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vyjuvek is geïndiceerd voor de behandeling van wonden bij patiënten met dystrofische epidermolysis bullosa (DEB) met een of meer mutaties in het *collageen type VII alfa-1-keten (COL7A1)-gen*, vanaf de geboorte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Vyjuvek moet worden gestart door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van patiënten met dystrofische epidermolysis bullosa.

Dosering

Vyjuvek wordt eenmaal per week cutaan aangebracht op een of meer wonden in kleine druppeltjes in

een rasterachtig patroon, met een afstand van ongeveer 1 cm bij 1 cm. Het is mogelijk dat niet alle wonden bij elk behandelbezoek kunnen worden behandeld.

De aanbevolen totale maximale wekelijkse dosering voor kinderen vanaf de geboorte tot drie jaar is 1 ml (2×10^9 PFU). De aanbevolen totale maximale wekelijkse dosering voor kinderen ouder dan drie jaar, adolescenten en volwassenen is 2 ml (4×10^9 PFU).

Vyjuvek moet op wonden worden aangebracht totdat ze zijn gesloten, voordat nieuwe wonden worden geselecteerd om te behandelen. De wekelijkse behandeling van eerder behandelde wonden moet prioriteit krijgen als ze weer opengaan. Als er geen wonden aanwezig zijn, mag Vyjuvek niet worden toegediend.

De onderstaande tabel geeft een referentie voor de dosis per geschatte grootte van de wond bij kinderen, adolescenten en volwassenen.

Tabel 1. Dosis per wondoppervlak

Wondoppervlak (cm ²)*	Dosis (PFU) ^a	Volume (ml)
< 20	$< 4 \times 10^8$	< 0,2
20 tot < 40	4×10^8 tot $< 8 \times 10^8$	0,2 tot < 0,4
40 tot 60	8×10^8 tot $1,2 \times 10^9$	0,4 tot < 0,6
60 tot < 200	$1,2 \times 10^9$ tot $< 4 \times 10^9$	0,6 tot < 2

PFU = plaquevormende eenheden.

a: De maximale dosis bij kinderen jonger dan 3 jaar is 1 ml (2×10^9 PFU).

Indien een dosis wordt gemist, moet Vyjuvek zo snel mogelijk worden toegediend en moet de wekelijkse dosering daarna worden hervat.

Bijzondere populaties

Ouderen

Bij patiënten ≥ 65 jaar is geen dosisaanpassing vereist.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (zie rubriek 4.4). Tijdens de bereiding, toediening en verwijdering moeten passende voorzorgsmaatregelen worden getroffen. Bij het hanteren van Vyjuvek moeten persoonlijke beschermingsmiddelen (bijvoorbeeld handschoenen, masker en oogbescherming) worden gedragen.

Zwangere vrouwen mogen Vyjuvek niet bereiden of toedienen en moeten rechtstreeks contact met de behandelde wonden of verbanden van de behandelde wonden vermijden (zie rubriek 6.6).

Toediening

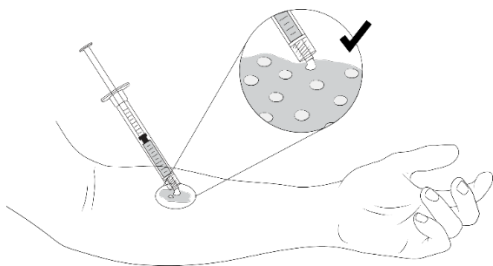
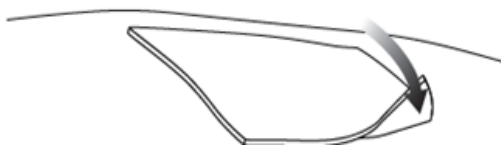
Alleen voor cutaan gebruik op wonden.

Voorafgaand aan cutaan gebruik moeten de suspensie en de gel worden ontdooid en moet de suspensie in een apotheek met de gel worden vermengd. Voor gedetailleerde instructies met betrekking tot de bereiding, houdbaarheid na menging, toediening, maatregelen die moeten worden genomen in geval van accidentele blootstelling, logistiek en verwijdering van Vyjuvek, zie rubriek 6.3 en 6.6.

Een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet Vyjuvek aanbrengen, hetzij in een professionele zorgomgeving (bijvoorbeeld kliniek), hetzij in de thuisomgeving. Indien de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg dit passend acht, kunnen ook getrainde patiënten of verzorgers Vyjuvek aanbrengen.

Wonden moeten vóór cutane toediening voorzichtig worden gereinigd met een product dat geen virusdodend middel bevat. Geneesmiddelen en zalven op het wondoppervlak moeten worden verwijderd en de wond moet vóór toediening van Vyjuvek worden gereinigd om ervoor te zorgen dat de activiteit ervan niet afneemt (zie rubriek 4.5).

Tabel 2. Stappen voor toediening

Stap 1. De spuit van Vyjuvek moet vóór de eerste toepassing worden klaargemaakt door de zuiger naar beneden te trekken en naar boven te duwen, zodat zich aan de punt van de spuit een kleine druppel Vyjuvek vormt.	
Stap 2. Vyjuvek dient op de geselecteerde wond te worden aangebracht, in kleine druppeltjes met een afstand van ongeveer 1 cm bij 1 cm (de breedte van een vingertop), waarbij alleen de druppel de wond raakt. Alleen de gel mag in contact komen met de huid. De punt van de spuit mag de huid niet raken om besmetting van de gel in de spuit te voorkomen.	
Stap 3. Zodra Vyjuvek op de wond is aangebracht, moet een hydrofoob verband worden aangebracht. Het verband moet worden geknipt tot een grootte die iets groter is dan de wond, maar kan variëren naar gelang van de voorkeur van de patiënt. Zodra de druppels Vyjuvek met het hydrofobe verband worden bedekt, zal er een dunne, gelijkmatige laag Vyjuvek in de wond ontstaan.	
Stap 4. Het standaardverband moet worden geknipt tot een grotere grootte dan het hydrofobe verband. Het standaardverband wordt over het hydrofobe verband geplaatst om verspreiding van de gel naar andere delen van het lichaam of nauwe contacten te voorkomen.	

Het verband moet na de toediening van Vyjuvek gedurende ongeveer 24 uur op zijn plaats blijven. Zodra de Vyjuvek-verbanden zijn verwijderd, kan de patiënt zijn/haar standaardbehandeling voortzetten.

Vyjuvek moet wekelijks worden toegediend tot de wonden gesloten zijn. Als eerder behandelde wonden opnieuw opengaan, moet Vyjuvek opnieuw worden aangebracht. Als er geen wonden aanwezig zijn, mag Vyjuvek niet worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Plaveiselcelcarcinoom

Vyjuvek mag niet worden toegepast op wonden met een bevestigde of vermoedelijke diagnose van plaveiselcelcarcinoom (squamous cell carcinoma, SCC). Vyjuvek kan nog wel worden toegepast op andere wonden bij patiënten die SCC ontwikkelen.

Overdracht van een infectieus agens

Beremagene geperpavec zal zich niet in cellen vermenigvuldigen en zal niet integreren in of op een andere manier interageren met het eigen DNA van de patiënt.

Hoewel beremagene geperpavec op steriliteit wordt getest, bestaat er een risico op overdracht van infectieuze agentia. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Vyjuvek toedienen, moeten patiënten daarom na behandeling controleren op tekenen en symptomen van infecties en zo nodig op passende wijze behandelen.

Personen die met beremagene geperpavec werken of assisteren bij verbandwisselingen moeten beschermingsmiddelen dragen (zie rubriek 6.6).

Zwangere vrouwen mogen geen verbandafval hanteren. Verzorgers of beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de gel aanbrengen, moeten voldoen aan de verplichting om wonden met verband af te dekken. Patiënten moet ook worden geadviseerd om wondplaatsen niet aan te raken en er niet aan te krabben om besmetting van andere delen van het lichaam of nauwe contacten te vermijden.

Follow-up op lange termijn

Van patiënten wordt verwacht dat zij zich inschrijven voor een niet-interventioneel meerlandenonderzoek om de veiligheid van beremagene geperpavec op lange termijn in reële omstandigheden te beoordelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met Vyjuvek uitgevoerd. Interacties met topische geneesmiddelen zijn niet onderzocht in klinische studies. Andere topische geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig met Vyjuvek worden toegediend.

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met Vyjuvek is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat Vyjuvek het vermogen van het lichaam om adequaat te reageren op levende virusvaccins kan verstoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van beremagene geperpavec bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Vyjuvek wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of beremagene geperpavec in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Vyjuvek moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen niet-klinische of klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van beremagene geperpavec op de vruchtbaarheid te beoordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vyjuvek heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Achttien patiënten (58 %) in de klinische proef meldden ten minste één bijwerking. De meest gemelde bijwerkingen waren koude rillingen (9,7 %) en pruritus (9,7 %).

Geen van de bijwerkingen leidde tot stopzetting van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tenzij anders vermeld, zijn de frequenties van bijwerkingen gebaseerd op de frequenties van alle causale bijwerkingen die zijn vastgesteld bij 31 patiënten die gedurende een mediane duur van 25 weken in het gerandomiseerde, intra-individuele, placebogecontroleerde fase 3-onderzoek werden blootgesteld aan beremagene geperpavec. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de belangrijkste kenmerken van de patiënten in het klinisch onderzoek.

In de volgende tabel worden bijwerkingen vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC), voorkeursterm en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Alle proefpersonen (N = 31)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoesten	Vaak
Rinorroe	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Pruritus	Vaak
Erytheem	Vaak
Huiduitslag	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Koude rillingen	Vaak

Pediatrische patiënten

Van de 31 patiënten in het fase 3-onderzoek waren er 19 (61 %) pediatrische patiënt (17 jaar of jonger), waaronder 3 (9,7 %) kinderen van 3 jaar of jonger. Van de 19 pediatrische patiënten waren er acht vrouw (42 %).

Gezien de identiteit van het product en de toedieningsweg en de plaatselijke inperking, wordt verwacht dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zullen zijn als bij volwassenen.

Immunogeniciteit

Er waren minimale aanwijzingen voor systemische blootstelling aan de vector na cutane toediening van Vyjuvek. Antilichamen tegen de virale vector (HSV-1) en het transgene eiwit (COL7) werden beoordeeld in een subgroep van proefpersonen in het gerandomiseerde, intra-individuele, placebogecontroleerde klinische onderzoek. In totaal was 64 % van de beoordeelde proefpersonen (14/22) anti-HSV-1-antilichaam-positief bij baseline. Zes van de acht anti-HSV-1-seronegatieve proefpersonen vertoonden seroconversie voor week 26 na behandeling met Vyjuvek. Bij proefpersonen met beschikbare gematchte serummonsters bij baseline en aan het einde van het onderzoek werden bij 72 % (13/18) van de proefpersonen die gedurende maximaal 26 weken met Vyjuvek werden behandeld, anti-geneesmiddelantilichamen (ADA's) voor COL7 gedetecteerd. Bij de eerste of bij herhaalde blootstelling aan Vyjuvek werd geen neutraliserende immuniteit waargenomen. Het effect van seroconversie op de handhaving van het behandelingseffect is onbekend, aangezien er na 26 weken geen gegevens beschikbaar zijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering van Vyjuvek gemeld. Symptomatische en ondersteunende behandeling wordt geadviseerd in geval van overdosering, indien de behandelende arts dit noodzakelijk acht.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: preparaten voor de behandeling van wonden en zweren, cicatrizanten, ATC-code: D03AX16

Werkingmechanisme

Beremagene geperpavec is een gentherapie op basis van een technisch vervaardigd, replicatiedefectief herpes-simplexvirus 1 (HSV-1), gecodeerd met het COL7A1-gen, waarmee de onderliggende genetische oorzaak van dystrofische epidermolysis bullosa wordt aangepakt. De HSV-1-vector behoort tot de familie van het humaan herpesvirus (HHV) van dubbelstrengs DNA-virussen. Bij cutane aanbrenging op de wonden kan beremagene geperpavec zowel keratinocyten als fibroblasten overdragen. Nadat beremagene geperpavec in de cellen is binnengekomen, wordt het vectorgenoom in de kern afgezet zonder in het DNA van de gastheercel te integreren of dit anderszins te verstoren. Eenmaal in de celkern wordt de transcriptie van het gecodeerde humane COL7A1 geïnitieerd. De resulterende transcripten maken productie en secretie van COL7 door de cel in zijn rijpe vorm mogelijk. Deze COL7-moleculen ordenen zichzelf in lange, dunne bundels die verankerende fibrillen vormen. De verankerende fibrillen houden de epidermis en dermis bijeen en zijn essentieel voor het behoud van de integriteit van de huid.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Vyjuvek bij proefpersonen van één jaar en ouder met DEB met een of meer mutaties in het COL7A1-gen werd beoordeeld in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Alle proefpersonen in het onderzoek hadden DEB met een of meer genetisch bevestigde mutaties in het COL7A1-gen. Er werden bij elke proefpersoon twee vergelijkbare wonden geselecteerd en gerandomiseerd, waarbij gedurende 26 weken elke week cutaan ofwel beremagene geperpavec ofwel placebo (alleen gel) werd aangebracht. De totale maximale wekelijkse dosis werd bepaald op basis van de leeftijdscategorie: proefpersonen ≥ 6 maanden tot < 3 jaar kregen $1,6 \times 10^9$ PFU/week, proefpersonen ≥ 3 jaar tot < 6 jaar kregen $2,4 \times 10^9$ PFU/week en proefpersonen ≥ 6 jaar kregen $3,2 \times 10^9$ PFU/week.

Aan het onderzoek namen 31 proefpersonen (20 mannen en 11 vrouwen) deel, onder wie 30 proefpersonen met autosomaal recessieve DEB en één proefpersoon met autosomaal dominante DEB. De grootte van de met beremagene geperpavec behandelde primaire wonden varieerde van 2 tot 57 cm², waarbij 74 % van de wonden < 20 cm² was en 19 % van de wonden 20 tot < 40 cm². De grootte van de met placebogel behandelde wonden varieerde van 2 tot 52 cm², waarbij 71 % van de wonden < 20 cm² was en 26 % van de wonden 20 tot < 40 cm². De grootste omvang van de behandelde secundaire wonden was ≥ 130 cm². De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 17 jaar (1 jaar tot 44 jaar), waaronder 61 % pediatrische proefpersonen (n=19, 1 tot < 17 jaar) en 9,7 % proefpersonen jonger dan 3 jaar. Vierenzestig procent van de proefpersonen was wit; 19 % was Aziatisch, en de overige waren Amerikaanse indianen of inheemse Alaskanen.

De werkzaamheid werd beoordeeld op basis van verbeterde wondgenezing, gedefinieerd als het verschil in het aandeel volledige (100 %) wondsluiting bij 24 weken, bevestigd bij twee opeenvolgende onderzoeksbezoeken met een tussenpoos van 2 weken, beoordeeld in de weken 22 en 24 of in de weken 24 en 26, tussen de met beremagene geperpavec behandelde wonden en de met placebogel behandelde wonden. De werkzaamheid werd ook beoordeeld aan de hand van het verschil in het aandeel volledige wondsluiting dat werd beoordeeld in de weken 8 en 10 of in de weken 10 en 12 tussen de met beremagene geperpavec behandelde wonden en de met placebogel behandelde wonden. Volledige wondgenezing werd gedefinieerd als 100 % wondsluiting van het bij baseline geselecteerde exacte wondgebied, gespecificeerd als re-epithelisatie van de huid zonder drainage, beoordeeld tijdens twee opeenvolgende bezoeken met een tussenpoos van twee weken. De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4. Primair eindpunt en belangrijkste secundaire eindpunt*

Tijdstippen voor de beoordeling van de wondsluiting	Primaire wonden blootgesteld aan beremagene geperpavec (N = 31)	Primaire wonden blootgesteld aan placebo (N = 31)	Absoluut verschil (95 %-BI)	p-waarde
Primair eindpunt: volledige wondgenezing na 6 maanden†‡	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24-68 %)	0,002
Belangrijkste secundaire eindpunt: volledige wondgenezing na 3 maanden‡	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29-73 %)	< 0,001

*Het primaire eindpunt en het belangrijkste secundaire eindpunt werden geanalyseerd voor de 'intention to treat'-populatie. Er werden meervoudige-imputatiemethoden gebruikt om met ontbrekende gegevens om te gaan. De niet-gehele aantallen zijn het gevolg van de voor de analyse gebruikte meervoudige-imputatieprocedure. Het testen van de hypothesen werd uitgevoerd met behulp van de exacte test van McNemar.

†De primaire wonden werden beoordeeld in de weken 22 en 24 of in de weken 24 en 26.

‡De primaire wonden werden beoordeeld in de weken 8 en 10 of in de weken 10 en 12.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In het bevestigende onderzoek werden tijdens wekelijkse bezoeken aan een klinische locatie systemische blootstellingsbeoordelingen uitgevoerd door middel van kwantificering van het genoom van beremagene geperpavec in bloed- en urinemonsters (vectoruitscheiding) aan de hand van een gevalideerde qPCR-test. Alle bloedmonsters en op één na alle urinemonsters die tijdens het onderzoek werden genomen, lagen voor alle proefpersonen onder de detectiegrens/kwantificeringslimiet, wat erop wijst dat er geen sprake was van significante systemische blootstelling van de proefpersonen aan de vector.

Klinische farmacokinetiek en uitscheiding

Onderzoeken naar biodistributie en vectoruitscheiding waren ondersteunend en wezen erop dat er geen sprake was van systemische blootstelling na gelocaliseerde cutane toediening van beremagene geperpavec.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige dosering en herhaalde dosering.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit bij dieren.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de effecten van beremagene geperpavec op carcinogenese, mutagenese of vruchtbaarheidsvermindering te beoordelen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Suspensie

Glycerol (E422)
Natriumchloride
Dinatriumfosfaat (E339)
Kaliumchloride (E508)
Dikaliumfosfaat (E340)

Gel

Hypromellose (E464)
Trometamol
Natriumchloride
Dinatriumfosfaat (E339)
Dikaliumfosfaat (E340)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Niet-geopende dozen

2 jaar bij opslag in de vriezer.

Na ontdooiing

Indien er geen vriezer beschikbaar is, mag/mogen de doos/dozen gedurende maximaal 1 maand in een koelkast (2 °C tot 8 °C) worden bewaard.

Zodra het geneesmiddel in de koelkast is opgeslagen, mag het niet opnieuw worden ingevroren.

Na menging

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 168 uur (zeven dagen) bij 2-8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient dit product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de menging onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Sputen kunnen tot 8 uur bij kamertemperatuur worden bewaard.

Vervoerscondities voor gemengd product

Vervoer het gemengde product naar de plaats van toediening bij een temperatuur van 2-8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet-geopende dozen

Bevroren bewaren bij -15 °C tot -25 °C. Bevroren vervoeren (< -20 °C).

Bewaar de flacons vóór het ontdooien in de doos ter bescherming tegen licht.

Na ontdooiing en menging

Voor bewaarcondities na ontdooiing en na menging van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos van Vyjuvek bevat één flacon met suspensie en één flacon met gel.

Suspensie

1 ml extraheerbaar volume met 5×10^9 PFU in een flacon van cyclo-olefine-copolymeer met een sluiting van thermoplastisch elastomeer en een groene dop.

Gel

1,5 ml vulvolume in een afzonderlijke flacon van type 1-glas, met een stop van broombutylelastomeer en een blauwe dop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (zie rubriek 4.4). Tijdens de bereiding, toediening en verwijdering moeten passende voorzorgsmaatregelen worden getroffen. Bij het hanteren van Vyjuvek moeten persoonlijke beschermingsmiddelen (bijvoorbeeld handschoenen, masker en oogbescherming) worden gedragen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg of verzorgers die zwanger zijn, mogen Vyjuvek niet toedienen en mogen niet in direct contact komen met behandelde wonden, of met al het materiaal dat in contact is geweest met behandelde wonden.

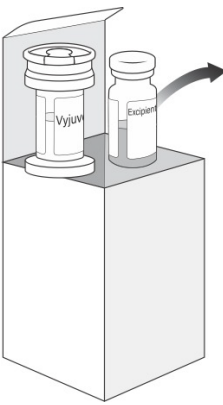
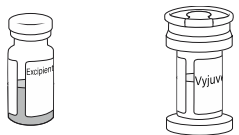
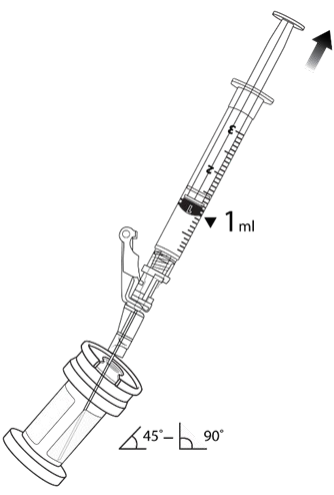
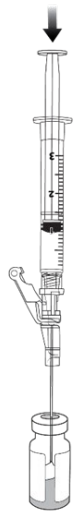
Bereiding voorafgaand aan toediening

Volg de onderstaande stappen voor de bereiding van Vyjuvek.

Elke doos bevat één flacon met suspensie (1 ml extraheerbaar volume met 5×10^9 PFU) en één flacon met hulpstofgel (1,5 ml).

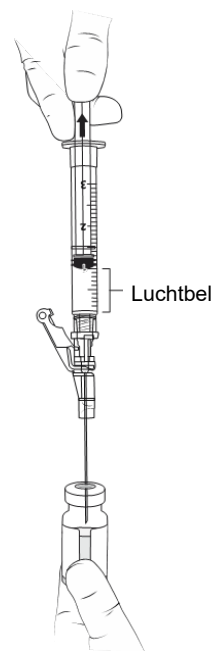
De concentratie van het geneesmiddel is 2×10^9 PFU/ml na menging.

Tabel 5. Voorbereidende stappen vóór toediening

	Stap 1	Stap 2
Vóór gebruik moeten bevroren flacons uit de doos worden gehaald en bij kamertemperatuur worden bewaard (Stap 1). Als de flacons eenmaal zijn ontdooid (gedurende ongeveer 30 minuten), kunnen ze niet opnieuw worden ingevroren (Stap 2). Controleer de flacon met suspensie visueel. De suspensie kan witte tot gebroken witte deeltjes bevatten die inherent zijn aan het product. De kleur van de suspensie kan variëren van opaalachtig geel tot kleurloos. Gebruik dit geneesmiddel niet als u een verkleuring opmerkt. Controleer de flacon met gel visueel. De gel is een heldere, kleurloze, viskeuze gel. Gebruik de gel niet als u deeltjes of een verkleuring opmerkt. Draai de flacon met suspensie 4-5 keer voorzichtig om om de inhoud te mengen. Verwijder de doppen van de flacons en reinig de stop van elke flacon met een alcoholdoekje. Laat ze drogen.		 Flacon met Vyjuvek-suspensie (rechts) Flacon met gel (links)
	Stap 1	Stap 2
Zuig met behulp van een aseptische techniek 1 ml ontdooide suspensie op (Stap 1) met een spuit van 3 ml en naald (bijvoorbeeld 16G of 18G). Breng 1 ml ontdooide suspensie over naar de ontdooide flacon met gel (Stap 2).	 Flacon met Vyjuvek-suspensie	 Flacon met gel

Trek de naald omhoog, zonder de naald uit de flacon met gel te verwijderen, totdat de naald zich boven de vloeistof bevindt, verwijder 1 ml lucht om de gelflacon te ontlichten na toevoeging van de 1 ml Vyjuvek-suspensie, en verwijder pas daarna de spuit en de naald en gooi ze weg.

De flacon met de gecombineerde suspensie en gel wordt in de rest van deze instructies aangeduid als de Vyjuvek-flacon.



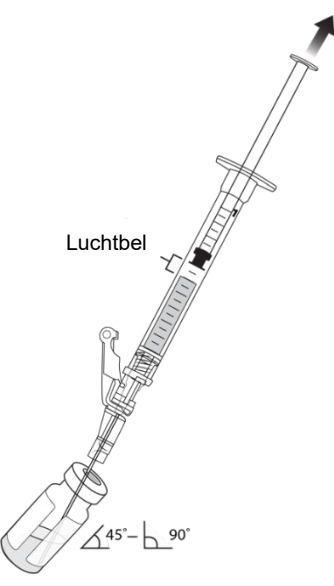
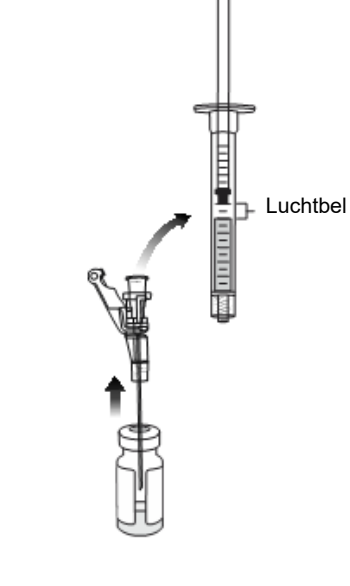
Vyjuvek-flacon

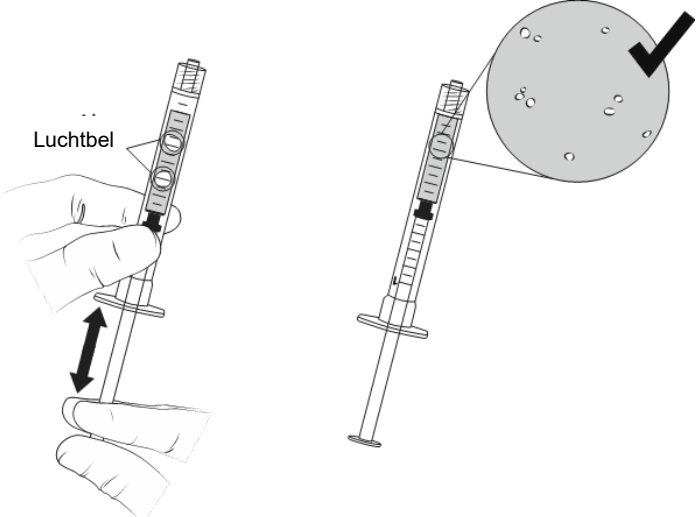
Plaats een alcoholdoekje op de stop van de gelflacon en schud de flacon gedurende ten minste tien seconden krachtig met de hand. De hulpmiddelgel moet de suspensie opnemen en een homogene gel vormen.

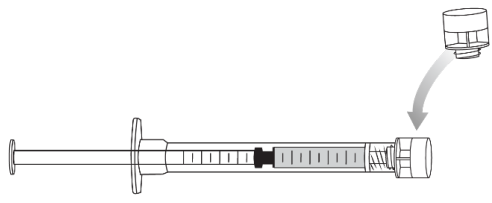
Inspecteer de Vyjuvek-flacon visueel. De gel met daarin de werkzame stof kan witte tot gebroken witte deeltjes bevatten die inherent zijn aan het product. Het gemengde product kan, net als de suspensie, in kleur variëren van opaalachtig geel tot kleurloos. Gebruik dit geneesmiddel niet als u een verkleuring opmerkt.



Vyjuvek-flacon

Sluit een nieuwe naald (bijvoorbeeld 16G of 18G) aan op een spuit van 1 ml en zuig langzaam 0,5 ml Vyjuvek op (Stap 1). Keer de flacon niet om om de spuit met Vyjuvek te verwijderen. Til de punt van de naald tot boven de Vyjuvek, zonder de naald uit de flacon te verwijderen, koppel de spuit los en laat daarbij de naald in de stop van de flacon zitten (Stap 2). Er kan zich een luchtbel vormen, dit is normaal.	Stap 1  Vyjuvek-flacon	Stap 2 
---	--	--

Beweeg de zuiger voorzichtig op en neer om de luchtbel te verwijderen. Tik NIET tegen de spuit om de luchtbel te verwijderen. Er kunnen kleine belletjes overblijven, dit is normaal.	
---	---

Plaats de dop op de spuit en leg deze opzij.	
---	--

Pak de volgende spuit van 1 ml, sluit deze aan op de naald in de stop van de gelflacon, zuig 0,5 ml Vyjuvek op, verwijder de luchtbel, en plaats de dop op de spuit.

Het extraheerbare volume is 2,0 ml (4×10^9 PFU).

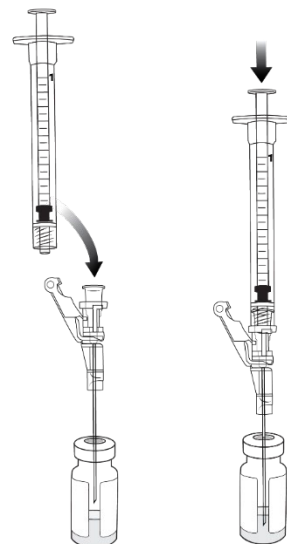
Herhaal indien van toepassing op basis van de aanbevolen dosering.

Etiketteer de spuit met de ID van de patiënt, de naam van het product, het partijnummer, de uiterste gebruiksdatum en de bewaarcondities. Zorg ervoor dat de markeringen op de spuit die nodig zijn voor de toediening, zichtbaar blijven.

Plaats de Vyjuvek-spuiten met dop in een afsluitbare plastic zak.

Etiketteer de plastic zak met de ID van de patiënt, de naam van het product, het partijnummer, de uiterste gebruiksdatum en de bewaarcondities.

In één week mag niet meer dan 2 ml (vier spuiten van 0,5 ml) worden gebruikt, aangezien dit de maximale wekelijkse dosis is.



Plaats een afsluitbare plastic zak met Vyjuvek-spuiten in een geïsoleerde tertiaire verpakking (“buitenverpakking”) die geschikt is om een voor het vervoer van de spuiten passende temperatuur van 2 °C tot 8 °C te handhaven en die beschermt tegen licht.

De buitenverpakking moet volledig gesloten zijn voor vervoer.

Open de buitenverpakking die is bedoeld voor het vervoer van bereide Vyjuvek-spuiten pas op de plaats van toediening.

Ontvangst en opslag op de plaats van toediening

Bewaar de buitenverpakking, na ontvangst ervan, bij kamertemperatuur op een veilige plaats die schoon is, buiten het bereik van kinderen is en vrij is van mogelijke verontreinigingen.

Alleen de voor de toediening verantwoordelijke persoon mag de buitenverpakking openen.

De voor de toediening verantwoordelijke persoon moet vóór gebruik controleren dat de buitenverpakking intact is en er geen tekenen van lekkage zijn (zie rubriek 4.2).

Te nemen maatregelen in geval van accidentele blootstelling

In geval van accidentele blootstelling moeten de lokale richtsnoeren voor farmaceutisch afval worden gevolgd.

Alle oppervlakken die mogelijk in contact zijn geweest met beremagene geperpavec, moeten worden gereinigd en alle morsplekken moeten worden gedesinfecteerd met een virusdodend middel zoals 70 % isopropylalcohol, 6 % waterstofperoxide of < 0,4 % ammoniumchloride.

In geval van accidentele blootstelling door spatten op de ogen of slijmvliezen moeten deze gedurende ten minste 5 minuten met schoon water worden gespoeld.

In geval van blootstelling van intacte huid en in geval van prikincidenten moet het aangetaste gebied grondig worden gereinigd met zeep en water en/of een desinfecterend middel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal (bijvoorbeeld flacon, spuit, naald, reinigingsmaterialen) dat mogelijk in contact is gekomen met Vyjuvek dient te worden vernietigd in overeenstemming met de lokale richtsnoeren voor farmaceutisch afval.

Desinfecteer verbandmateriaal met een virusdodend middel, zoals 70 % isopropylalcohol, 6 % waterstofperoxide of < 0,4 % ammoniumchloride, en gooi het gedesinfecteerde verbandmateriaal in een aparte afgesloten plastic zak bij het huishoudelijk afval of verwijder het overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1918/001

9 DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG, en in eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van Vyjuvek in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Vyjuvek in de handel wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (apothekers, voorschrijvende artsen en/of verpleegkundigen) en patiënten/verzorgers die naar verwachting Vyjuvek zullen voorschrijven of gebruiken of de toediening ervan zullen controleren, toegang hebben tot de volgende voorlichtingspakketten die tot doel hebben de belangrijke potentiële risico's van Vyjuvek onder de aandacht te brengen, of deze voorlichtingspakketten ontvangen. Deze pakketten zullen in de lokale taal worden vertaald om ervoor te zorgen dat alle gebruikers de voorgestelde beperkende maatregelen begrijpen.

Voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bestaat uit

- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Video over bereiding van een dosis Vyjuvek
- Video over toediening van Vyjuvek

Voorlichtingsmateriaal voor patiënten/verzorgers bestaat uit

- Handleiding voor patiënten en verzorgers
- Video over de toediening van Vyjuvek

Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

In de gids zal het volgende worden toegelicht:

Bereiding en toediening

- Training in het bereiden en toedienen van Vyjuvek, waaronder een QR-code met toegang tot een video over de bereiding en toediening
- De mogelijkheid voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg om een demonstratiepakket te bestellen om de training van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, patiënt of verzorger te vergemakkelijken

Opslag en vervoer

- Passende bewaarcondities voor en na het mengen van Vyjuvek en hantering van het geneesmiddel
- Voorschriften voor het vervoer van bereide spuiten naar de omgeving van de toediening (inclusief bewaking van de temperatuur en tijdlijn)

Beheersdoelstellingen en voorlichting van de patiënt/verzorger

- Het aangewezen doserings- en behandelplan
- Gedetailleerde informatie over het aanbrengen van verband op behandelde wonden
- Te overwegen maatregelen om verdere accidentele blootstelling te voorkomen
- Maatregelen die moeten worden genomen in geval van accidentele blootstelling en in geval van nood
- Passend beheer van biologisch afval
- De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg dient de handleiding voor patiënten en verzorgers te verstrekken aan en te bespreken met de patiënt/verzorger
- Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen patiënten aan te moedigen om deel te nemen aan het langlopende onderzoek PASS-01

Thuisomgeving

- Vereisten voor thuistoediening, waaronder beschikbaarheid en tijdige toediening

- In geval van thuistoediening dient de voorschrijvende arts een behandelplan op te stellen, waarin de juiste dosis wordt aangegeven en wordt vastgesteld welke wonden als eerste moeten worden behandeld en welke wonden daarna moeten worden behandeld.
- Geschiktheid van de patiënt voor thuistoediening door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg:
 - Scholing van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die het geneesmiddel in een thuisomgeving gaan toedienen
 - Voorlichting/advisering van patiënten en verzorgers over thuistoediening en bespreken en verstrekken van de handleiding voor patiënten en verzorgers
- Geschiktheid van de patiënt voor thuistoediening door een verzorger of de patiënt:
 - Vereiste dat ten minste één toepassing van Vyjuvek wordt toegediend door patiënt/verzorger onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in een zorgomgeving (of zo vaak als nodig is om aan alle stappen te voldoen)

Handleiding voor patiënten en verzorgers

In de handleiding zal het volgende worden toegelicht:

- Video over training in de toediening (QR-code met toegang tot toedieningsvideo)
- Hoe de toediening van Vyjuvek wordt uitgevoerd
- Te overwegen maatregelen om accidentele blootstelling te voorkomen
- Maatregelen die moeten worden genomen in geval van accidentele blootstelling en in geval van nood
- Gedetailleerde informatie over het aanbrengen van verband op behandelde wonden, waaronder het vervangen en afvoeren van wondverband
- Passend beheer van biologisch afval
- Aanmoediging van de patiënt om deel te nemen aan het langlopende onderzoek PASS-01

Thuisomgeving

- Vereisten voor thuistoediening, waaronder beschikbaarheid en tijdige toediening
- Voorschriften voor het vervoer van bereide spuiten naar de omgeving van de toediening (inclusief bewaarcondities en tijdslijn)
- Passende bewaarcondities van Vyjuvek en hantering van het geneesmiddel
- In het geval van thuistoediening door een verzorger of de patiënt moet ten minste één toepassing van Vyjuvek door patiënt/verzorger worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in een zorgomgeving (of zo vaak als nodig is om aan alle stappen te voldoen)
- De voorschrijvende arts heeft een behandelplan opgesteld, waarin de juiste dosis wordt aangegeven en wordt vastgesteld welke wonden als eerste moeten worden behandeld en welke wonden daarna moeten worden behandeld

Video over de bereiding van een dosis Vyjuvek

In de video worden uitgelegd: alle stappen die nodig zijn voor het mengen en bereiden van de spuiten met Vyjuvek voor toediening, met inbegrip van de condities voor het vervoer van de bereide spuiten naar de omgeving van de toediening overeenkomstig de EU-samenvatting van de productkenmerken en -bijsluiter.

Video over de toediening van Vyjuvek

In de video worden uitgelegd: alle stappen van de toediening, met inbegrip van het aanbrengen van verband op behandelde wonden en het verwijderen van afval overeenkomstig de EU-samenvatting van de productkenmerken en -bijsluiter en de nationale richtsnoeren voor genetisch gemodificeerd en biologisch materiaal.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na toelating (PASS): om de veiligheid van Vyjuvek op lange termijn bij patiënten met dystrofische epidermolysis bullosa met een of meer mutaties in het collageen type VII alfa-1-keten (COL7A1)-gen verder te karakteriseren, ook bij patiënten jonger dan 6 maanden, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een prospectief, niet-interventioneel, meerlandenonderzoek bij met Vyjuvek behandelde patiënten in een reële klinische setting uitvoeren en de resultaten ervan indienen.	Eindverslag: 31 december 2034

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyjuvek 5×10^9 plaquevormende eenheden/ml suspensie en gel voor gel beremagene geperpavec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 1 ml extraheerbaar volume suspensie met 5×10^9 plaquevormende eenheden (PFU) beremagene geperpavec.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen in suspensie: E422, natriumchloride, E339, E508, E340.

Hulpstoffen in gel: E464, trometamol, natriumchloride, E339 en E340.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie en gel voor gel

1 flacon met suspensie, 1 ml
1 flacon met 1,5 ml hulpstofgel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor cutaan gebruik.

Ontdooien voor gebruik. Suspensie moet voor gebruik met gel worden gemengd.

Op te nemen QR-code

Scan voor meer informatie de QR-code of bezoek: <http://ema.krystallabel.com/>

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bevroren bewaren bij -15 °C tot -25 °C.

Bewaar de flacons vóór het ontdooien in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Houdbaarheid na ontdooiing: 1 maand gekoeld (2 °C tot 8 °C). Datum van ontdooiing ____/____/____.

Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.

Verwijderen in overeenstemming met de lokale richtsnoeren voor farmaceutisch afval.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Krystal Biotech Netherlands, B.V.

Atrium Gebouw

Strawinskylaan 3051

Amsterdam 1077 ZX

Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1918/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON (SUSPENSIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vyjuvek 5×10^9 PFU/ml suspensie voor gel
beremagene geperpavec
Voor cutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik mengen met gel.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON (GEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gel voor Vyjuvek
Voor cutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Mengen met suspensie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt of verzorger

Vyjuvek 5×10^9 plaquevormende eenheden/ml suspensie en gel voor gel beremagene geperpavec

- ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Als u de verzorger bent van een patiënt die Vyjuvek krijgt, verwijst “u”, wanneer in deze bijsluiter “u” wordt vermeld, naar de persoon die u verzorgt, tenzij anders vermeld.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vyjuvek en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt Vyjuvek toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt Vyjuvek bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1 Wat is Vyjuvek en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vyjuvek is een gemodificeerde virale gentherapie. Het bevat de werkzame stof beremagene geperpavec. Een genetisch gemodificeerd virus dat codeert voor het menselijk eiwit COL7.

Vyjuvek wordt gebruikt voor de behandeling van wonden bij patiënten met een zeldzame genetische ziekte. Deze heet dystrofische epidermolysis bullosa (DEB) met mutatie(s) in het collageen type VII alfa 1-keten (COL7A1)-gen. Het is een aandoening die vooral de huid beschadigt. Vyjuvek kan vanaf de geboorte worden gebruikt. DEB wordt veroorzaakt door een kapot gen dat invloed heeft op de productie van het COL7-eiwit. Dit eiwit lijmt de huidlagen aan elkaar. Als dit eiwit mist of niet werkt zoals het moet, worden de lagen van de huid niet goed met elkaar verbonden. Hierdoor is de huid zeer kwetsbaar en is de kans op blaren groot.

Vyjuvek is gemodificeerd (veranderd) om ervoor te zorgen dat in het virus werkende kopieën zitten van het kapotte gen dat bij patiënten met DEB wordt gezien. Het geneesmiddel brengt deze werkende kopieën van het gen in de cellen van de wond om de huid te helpen genezen. Het gemodificeerde virus en het genetische materiaal in dit geneesmiddel veranderen uw eigen DNA niet.

2 Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor beremagene geperpavec of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Vyjuvek geeft of krijgt als u een soort huidkanker heeft die plaveiselcelcarcinoom wordt genoemd. Vyjuvek mag niet worden aangebracht op wonden met een zekere of vermoedelijke diagnose van plaveiselcelcarcinoom. Bij mensen die plaveiselcelcarcinoom krijgen, kan Vyjuvek nog wel worden gebruikt op wonden op de huid zonder bewezen of vermoed plaveiselcelcarcinoom.

Onbedoeld contact met Vyjuvek

In dit geneesmiddel zitten genetisch gemodificeerde organismen. Hoewel het niet zal samenvoegen met uw eigen DNA, moet onbedoeld contact van andere gebieden dan de gewonde huid worden vermeden.

U en/of uw arts of verpleegkundige moeten:

- de eerste 24 uur na de behandeling elk direct contact met behandelde wonden (bijvoorbeeld aanraken of krabben) vermijden. Dit geldt ook voor wondverbanden die zijn aangebracht op behandelde wonden.
- Uw arts of verpleegkundige en uw verzorger moeten persoonlijke beschermingsmiddelen (bijvoorbeeld handschoenen, masker, oogbescherming) dragen bij het geven van Vyjuvek, bij het helpen bij het vervangen van wondverbanden en bij het verwijderen ervan (bijvoorbeeld handschoenen), zie rubriek 3 “Hoe wordt Vyjuvek toegediend?”.

Controle op lange termijn

Patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, kunnen deelnemen aan een onderzoek waarin wordt gekeken naar de veiligheid van dit geneesmiddel op lange termijn. Praat met uw arts of verpleegkundige over dit onderzoek en hoe u kunt deelnemen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vyjuvek nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Er is geen informatie over hoe Vyjuvek zou kunnen reageren met andere geneesmiddelen die op uw wonden worden aangebracht. Breng geen andere geneesmiddelen samen met Vyjuvek aan op uw wonden. Wanneer Vyjuvek van de wonden is verwijderd, kan de standaardzorg weer worden gestart.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met andere geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u met Vyjuvek wordt behandeld of in aanraking komt met Vyjuvek.

De gevolgen van dit geneesmiddel voor de zwangerschap en het ongeboren kind zijn niet bekend. Het gebruik van Vyjuvek wordt niet aanbevolen zolang u zwanger bent.

Vyjuvek is niet onderzocht bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of het middel in de moedermelk komt. Het is belangrijk om contact op te nemen met uw arts of verpleegkundige als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Ze helpen u dan bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding. Of om te stoppen met het gebruik van Vyjuvek. Hierbij wordt gelet op het voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van Vyjuvek voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Vyjuvek heeft waarschijnlijk weinig tot geen invloed op hoe goed u kunt rijden en op hoe goed u machines kunt bedienen.

3 Hoe wordt Vyjuvek toegediend?

Vyjuvek is alleen bedoeld voor gebruik op de huid op wonden. Vyjuvek wordt 1 keer per week gegeven door een arts of verpleegkundige in een kliniek of thuis. Als uw arts of verpleegkundige dit passend vindt, kunt u of kan uw verzorger na goede training het geneesmiddel ook aanbrengen.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

De aanbevolen maximale wekelijkse dosis Vyjuvek voor kinderen jonger dan 3 jaar is maximaal 1 ml (2×10^9 PFU).

De aanbevolen maximale wekelijkse dosis Vyjuvek voor volwassenen en kinderen van 3 jaar en ouder is maximaal 2 ml (4×10^9 PFU).

Wondgebied (cm ²)*	Volume (ml)
minder dan 20	minder dan 0,2
20 tot minder dan 40	0,2 tot minder dan 0,4
40 tot minder dan 60	0,4 tot minder dan 0,6
60 tot minder dan 200	0,6 tot minder dan 2

PFU = plaquevormende eenheden

*Vyjuvek moet op de gekozen wond worden aangebracht in kleine druppeltjes met een afstand van ongeveer 1 cm bij 1 cm (de breedte van een vingertop).

Het is mogelijk dat niet alle wonden bij elk behandelbezoek kunnen worden behandeld. Vyjuvek moet op wonden worden aangebracht totdat ze zijn gesloten, voordat nieuwe wonden worden gekozen om te worden behandeld. De wekelijkse behandeling van eerder behandelde wonden moet voorrang krijgen als ze weer opengaan. Als er geen wonden aanwezig zijn, mag Vyjuvek niet worden toegediend.

Hoe wordt Vyjuvek aangebracht?

Uw apotheker bereidt Vyjuvek voor u. Vyjuvek zal aan u worden geleverd als spuiten met een afsluitdop. Zorg ervoor dat u het goede aantal spuiten heeft dat overeenkomt met uw aanbevolen dosering.

Wondvoorbereiding

De wonden moeten voor het aanbrengen van Vyjuvek voorzichtig worden gereinigd.

- Verwijder voorzichtig alle geneesmiddelen en zalven in het wondgebied.
- Gebruik geen producten waar antivirale middelen in kunnen zitten. Als u niet zeker weet of er in een product dat u gebruikt deze middelen zitten, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Bereiding van de spuit

De spuiten met Vyjuvek worden door de apotheek geleverd in een plastic zak. Die zit in een geschikte, geïsoleerde verpakking voor vervoer naar de omgeving van de toediening (bijvoorbeeld naar de klinische omgeving of aan huis) (zie rubriek 5 “Hoe wordt Vyjuvek bewaard?”).

Nadat u de geïsoleerde buitenverpakking heeft ontvangen, moet u de verpakking bij kamertemperatuur bewaren op een veilige, schone plek die vrij is van mogelijke vervuiling.

- Alleen de persoon die verantwoordelijk is voor de toediening mag de buitenverpakking openen.
- De persoon die voor de toediening verantwoordelijk is, moet voor gebruik controleren dat de verpakking heel is en er geen tekenen van een lek zijn.

Zwangere vrouwen mogen Vyjuvek niet bereiden of toedienen. Ze moeten niet in direct contact komen met de huid waarop het geneesmiddel is aangebracht of met wondverbanden die met het geneesmiddel in contact zijn geweest.

Bij het omgaan met Vyjuvek moeten persoonlijke beschermingsmiddelen worden gedragen, zoals handschoenen, masker en oogbescherming.

Maak de spuit klaar.

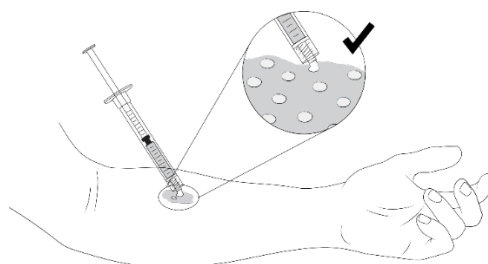
- Trek bij elke nieuwe spuit, voor het eerste gebruik, eerst de zuiger van de spuit een beetje naar beneden, duw de zuiger daarna voorzichtig naar boven naar de punt van de spuit.
- Aan de punt van de spuit moet een kleine druppel Vyjuvek komen.

Breng Vyjuvek aan op de geselecteerde wond, in kleine druppeltjes met een afstand van ongeveer 1 cm bij 1 cm (de breedte van een vingertop), waarbij alleen de druppel Vyjuvek de wond raakt.

De punt van de spuit mag de huid niet raken om de gel in de spuit niet te besmetten.

Het druppelpatroon wat dan te zien is moet losjes op een raster lijken.

De hoeveelheid Vyjuvek die wordt toegediend kan verschillend zijn als de wond kleiner of groter wordt.



Dek, na toediening van Vyjuvek, de wond af met een niet-absorberend, waterafstotend verband (een verband dat Vyjuvek niet zal opnemen). Het verband moet geknipt worden tot een grootte die iets groter is dan de wond. Maar de grootte mag verschillend zijn afhankelijk van uw voorkeur.

Zodra de druppeltjes Vyjuvek door het waterafstotende verband zijn bedekt, ontstaat in de wond een dunne, goed verdeelde laag van Vyjuvek.



Het standaardwondverband moet worden geknipt tot een grootte groter dan het niet-absorberende, waterafstotende verband. Bedek het niet-absorberende verband met het standaardverband.



Laat het verband tot ongeveer 24 uur na de behandeling zitten.

Vermijd het aanraken of krabben van behandelde wonden of verbanden.

Na vervanging van het Vyjuvek-verband kan uw standaardzorg weer worden gestart.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoeld contact

Spoel in geval van onbedoeld contact (bijvoorbeeld door een spetter op de ogen of slijmvliezen) voor minimaal 5 minuten met schoon water.

Reinig in geval van contact met gezonde huid het betrokken gebied grondig met zeep en water en/of een desinfecterend middel.

Alle werkoppervlakken die mogelijk in contact zijn geweest met beremagene geperpavec moeten worden gereinigd en alle morsplekken moeten worden gedesinfecteerd met een virusdodend middel zoals bleekmiddel.

Verwijderen van spuiten

Alle gebruikte of ongebruikte Vyjuvek-sputten of materialen die in contact kunnen zijn gekomen met Vyjuvek (bijvoorbeeld handschoenen) moeten worden verwijderd in volgens de lokale regels voor farmaceutisch afval.

Wondverband vervangen en afvoeren

Mensen die wondverbanden van Vyjuvek vervangen (of bij het vervangen helpen) en die zorgen voor de verwijdering ervan, moeten beschermende handschoenen dragen.

Alle verbanden die met Vyjuvek in contact kunnen zijn gekomen, moeten worden gedesinfecteerd met een virusdodend middel, zoals bleekmiddel. De gedesinfecteerde verbanden kunnen in een aparte afgesloten plastic zak worden afgevoerd met het huishoudelijk afval of volgens plaatselijke regels.

Heeft u na het lezen van deze bijsluiter nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Hoe lang moet u Vyjuvek gebruiken?

U moet het geneesmiddel wekelijks blijven gebruiken totdat de wonden zijn gesloten. Als eerder behandelde wonden weer opengaan, wordt het geneesmiddel opnieuw aangebracht. Het is mogelijk dat Vyjuvek niet bij elke behandeling op alle wonden kan worden aangebracht. Als u geen wonden heeft, mag u niet worden behandeld met Vyjuvek.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering van Vyjuvek. In geval van overdosering zal uw arts of verpleegkundige de klachten behandelen, als dat nodig is.

Heeft u een dosis Vyjuvek overgeslagen?

Als een dosis wordt gemist, moet Vyjuvek zo snel mogelijk alsnog worden toegediend. En zullen de wekelijkse behandelingen worden voortgezet. Het wordt niet aanbevolen om met de behandeling te stoppen zonder eerst met uw arts of verpleegkundige te praten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4 Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens het klinische onderzoek werden gemeld, waren:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- Jeuk van de huid
- Koude rillingen
- Rood worden van de huid
- Huiduitslag
- Hoesten
- Loopneus

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5 Hoe wordt Vyjuvek bewaard?

U krijgt het geneesmiddel als spuiten met afsluitdop in een afsluitbare plastic zak, in een geïsoleerde verpakking (“buitenverpakking”) die geschikt is voor het vervoer van de spuiten. Bewaar dit geneesmiddel zoals aanbevolen door uw apotheker.

Bewaar dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen.

Uw apotheker is verantwoordelijk voor de passende opslag van het geneesmiddel. De volgende informatie is bedoeld voor uw apotheker.

Bevroren bewaren bij -15 °C tot -25 °C.

Bewaar de flacons vóór het ontdooien in de doos ter bescherming tegen licht.

De doos mag na ontdooiing maximaal één maand in de koelkast worden bewaard (bij 2 °C tot 8 °C).

De chemische en fysische stabiliteit na het mengen tijdens gebruik is aangetoond gedurende 168 uur (7 dagen) bij 2 tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de menging onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

De spuiten kunnen maximaal 8 uur bij kamertemperatuur worden bewaard.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. De spuiten kunnen in kleur variëren van opaalachtig geel tot kleurloos. Gebruik dit geneesmiddel niet als u een verkleuring opmerkt.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u vragen heeft.

6 Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is beremagene geperpavec. Eén flacon bevat 1 ml suspensie met 5×10^9 PFU beremagene geperpavec.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Suspensie: glycerol (E 422), natriumchloride, dinatriumfosfaat (E339), kaliumchloride (E508), dikaliumfosfaat (E340).
 - Gel: hypromellose (E464), trometamol, natriumchloride, dinatriumfosfaat (E339), dikaliumfosfaat (E340).

Hoe ziet Vyjuvek eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vyjuvek 5×10^9 PFU/ml is een suspensie en gel voor gel.

Suspensie

Opaalachtig gele tot kleurloze suspensie na ontdooiing uit bevroren toestand. Deze wordt geleverd in een flacon van cyclo-olefine-copolymeer met een afsluiting van thermoplastisch elastomeer en een groene dop, die 1 ml suspensie bevat.

Gel

Heldere viskeuze gel na ontdooiing uit bevroren toestand. Deze wordt geleverd in een flacon van type 1 glas, met een stop van broombutylelastomeer en een blauwe dop, die 1,5 ml gel bevat.

Elke doos bevat één flacon met suspensie en één flacon met gel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Gedetailleerde informatie over de toediening van dit product is ook beschikbaar door de QR-code hieronder of op de buitenverpakking met een smartphone te scannen.

Dezelfde informatie is ook beschikbaar op de volgende URL: <http://ema.krystallabel.com/>

Op te nemen QR-code

De volgende informatie is uitsluitend bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Raadpleeg vóór gebruik de samenvatting van de productkenmerken.

Bereiding en toediening van Vyjuvek

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.

Tijdens de bereiding, toediening en verwijdering moeten passende voorzorgsmaatregelen worden getroffen. Bij het hanteren van Vyjuvek moeten persoonlijke beschermingsmiddelen (bijvoorbeeld handschoenen, masker en oogbescherming) worden gedragen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg of verzorgers die zwanger zijn, mogen Vyjuvek niet toedienen en mogen niet in direct contact komen met behandelde wonden, of met al het materiaal dat in contact is geweest met behandelde wonden.

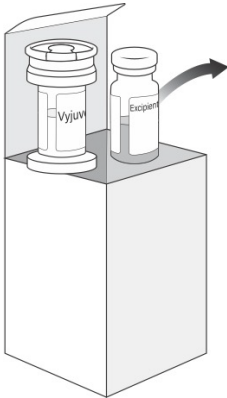
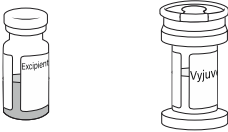
Bereiding voorafgaand aan toediening

Volg de onderstaande stappen voor de bereiding van Vyjuvek.

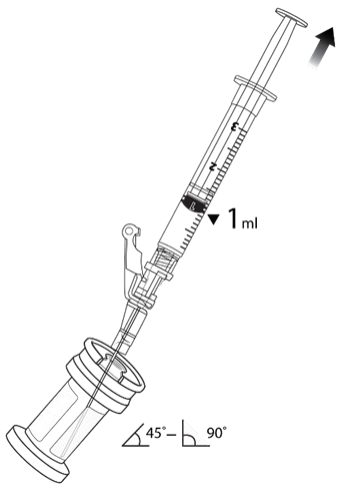
Elke doos bevat één flacon met suspensie (1 ml) en één flacon met gel (1,5 ml).

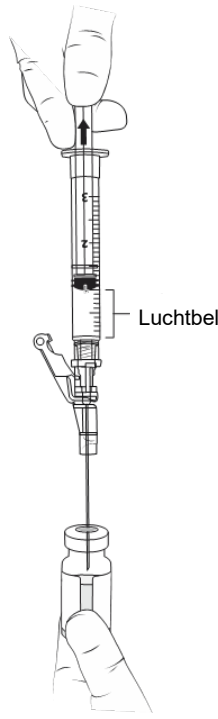
De concentratie van het geneesmiddel is 2×10^9 PFU/ml na menging.

Tabel 1. Bereiding voorafgaand aan toediening

	Stap 1	Stap 2
Vóór gebruik moeten bevroren flacons uit de doos worden gehaald en bij kamertemperatuur worden bewaard. (Stap 1). Als de flacons eenmaal zijn ontdooid (gedurende ongeveer 30 minuten), kunnen ze niet opnieuw worden ingevroren. (Stap 2). Controleer de flacon met suspensie visueel. De suspensie kan witte tot gebroken witte deeltjes bevatten die inherent zijn aan het product. De kleur van de suspensie kan variëren van opaalachtig geel tot kleurloos. Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes of een verkleuring opmerkt. Controleer de flacon met gel visueel. De gel is een heldere, kleurloze, viskeuze gel. Gebruik de gel niet als u deeltjes of een verkleuring opmerkt.		 Flacon met gel (links) Flacon met Vyjuvek-suspensie

Draai de flacon met suspensie 4-5 keer voorzichtig om om de inhoud te mengen. Verwijder de doppen van de flacons en reinig de stop van elke flacon met een alcoholdoekje. Laat ze drogen.		(rechts)
---	--	----------

	Stap 1	Stap 2
Zuig met behulp van een aseptische techniek 1 ml ontdooide suspensie op (Stap 1) met een spuit van 3 ml en naald (bijvoorbeeld 16G of 18G). Breng 1 ml ontdooide suspensie over naar de ontdooide flacon met gel (Stap 2).	 Flacon met Vyjuvek-suspensie	 Flacon met gel

Trek de naald omhoog, zonder de naald uit de flacon met gel te verwijderen, totdat de naald zich boven de vloeistof bevindt, verwijder 1 ml lucht om de gelflacon te ontlichten na toevoeging van de 1 ml Vyjuvek-suspensie, en verwijder pas daarna de spuit en de naald en gooi ze weg. De flacon met de gecombineerde suspensie en gel wordt in de rest van deze instructies aangeduid als de Vyjuvek-flacon.	 Vyjuvek-flacon
--	--

Plaats een alcoholdoekje op de stop van de gelflacon en schud de flacon gedurende ten minste tien seconden krachtig met de hand. De hulpmiddelgel moet de suspensie opnemen en een homogene gel vormen.

Inspecteer de Vyjuvek-flacon visueel. De gel met daarin de werkzame stof kan witte tot gebroken witte deeltjes bevatten die inherent zijn aan het product. Het gemengde product kan, net als de suspensie, in kleur variëren van opaalachtig geel tot kleurloos. Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes of een verkleuring opmerkt.



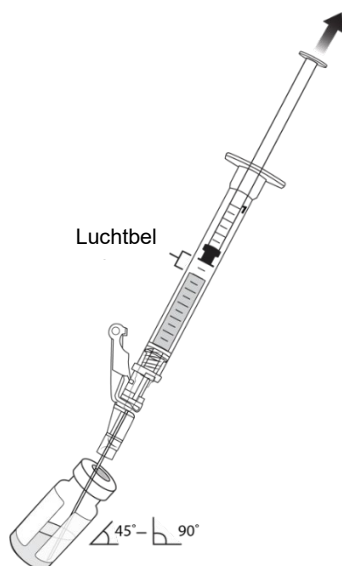
Vyjuvek-flacon

Sluit een nieuwe naald (bijvoorbeeld 16G of 18G) aan op een spuit van 1 ml en zuig langzaam 0,5 ml Vyjuvek op (**Stap 1**). Keer de flacon niet om om de spuit met Vyjuvek te verwijderen.

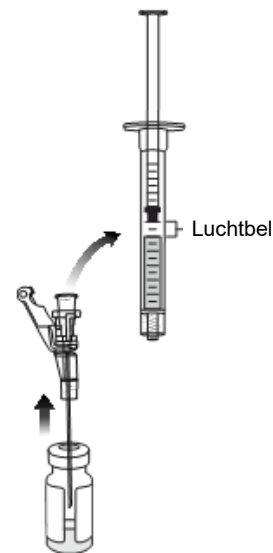
Til de punt van de naald tot boven de Vyjuvek, zonder de naald uit de flacon te verwijderen, koppel de spuit los en laat daarbij de naald in de stop van de flacon zitten (**Stap 2**).

Er kan zich een **luchtbel** vormen, dit is normaal.

Stap 1



Stap 2

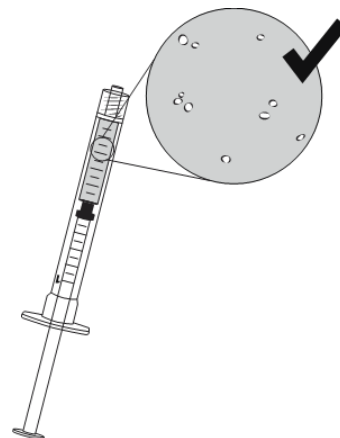
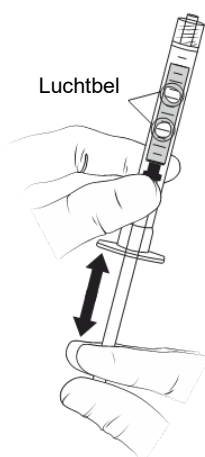


Vyjuvek-flacon

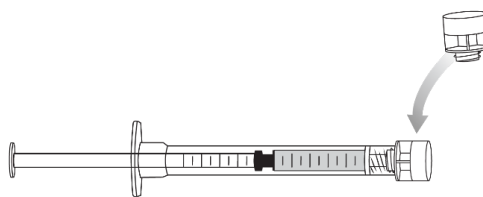
Beweeg de zuiger voorzichtig op en neer om de luchtbel te verwijderen.

Tik **NIET** tegen de spuit om de luchtbel te verwijderen.

Er kunnen kleine belletjes overblijven, dit is normaal.



Plaats de dop op de spuit en leg deze opzij.



Pak de volgende spuit van 1 ml, sluit deze aan op de naald in de stop van de gelflacon, zuig 0,5 ml Vyjuvek op, verwijder de luchtbel en plaats de dop op de spuit.

Het extraheerbare volume is 2,0 ml (4×10^9 PFU).

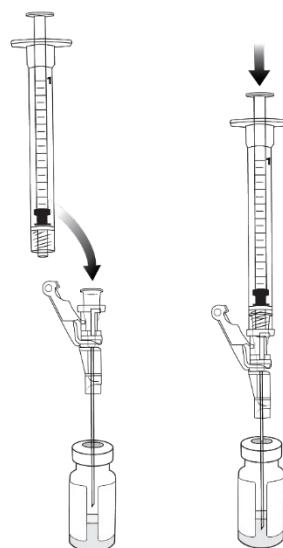
Herhaal indien van toepassing op basis van de aanbevolen dosering.

Etiketteer de spuit met de ID van de patiënt, de naam van het product, het partijnummer, de uiterste gebruiksdatum en de bewaarcondities. Zorg ervoor dat de markeringen op de spuit die nodig zijn voor de toediening, zichtbaar blijven.

Plaats de Vyjuvek-sputen met dop in een afsluitbare plastic zak.

Etiketteer de plastic zak met de ID van de patiënt, de naam van het product, het partijnummer, de uiterste gebruiksdatum en de bewaarcondities.

In één week mag niet meer dan 2 ml (vier sputen van 0,5 ml) worden gebruikt, aangezien dit de maximale wekelijkse dosis is.



Plaats een afsluitbare plastic zak met Vyjuvek-sputen in een geïsoleerde tertiaire verpakking (“buitenverpakking”) die geschikt is om een voor het vervoer van de sputen passende temperatuur van 2 °C tot 8 °C te handhaven en die beschermt tegen licht.

De buitenverpakking moet volledig gesloten zijn voor vervoer.

Open de buitenverpakking die is bedoeld voor het vervoer van bereide spuiten met Vyjuvek, pas op de plaats van toediening.

Te nemen maatregelen in geval van accidentele blootstelling

Alle oppervlakken die mogelijk in contact zijn geweest met beremagene geperpavec, moeten worden gereinigd en alle betrokken oppervlakken moeten worden gedesinfecteerd met een virusdodend middel zoals 70 % isopropylalcohol, 6 % waterstofperoxide of < 0,4 % ammoniumchloride.

Spoel, in geval van accidentele blootstelling (bijvoorbeeld door spatten op de ogen of slijmvliesen), gedurende ten minste 5 minuten met schoon water.

Reinig, in geval van blootstelling van intacte huid of in geval van prikincidenten, het betrokken gebied grondig met zeep en water en/of een desinfecterend middel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Desinfecteer verbandmateriaal uit de eerste verbandwisseling met een virusdodend middel, zoals 70 % isopropylalcohol, 6 % waterstofperoxide of < 0,4 % ammoniumchloride, en gooi het gedesinfecteerde verbandmateriaal in een aparte afgesloten plastic zak bij het huishoudelijk afval of verwijder het overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle gebruikte of ongebruikte Vyjuvek-spuiten of materialen die in contact kunnen zijn gekomen met Vyjuvek (bijvoorbeeld naalden, spuiten, handschoenen, enz.) moeten worden verwijderd in overeenstemming met de lokale richtsnoeren voor farmaceutisch afval.

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

Beremagene 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.

Beremagene 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 Beremagene 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.

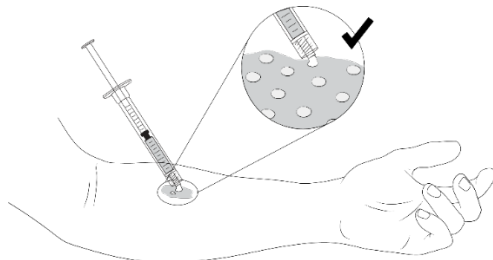
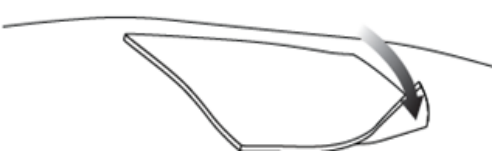
Vor der Anwendung auf der Haut müssen die Suspension und das Gel aufgetaut werden, und die Suspension muss in einer Apotheke mit dem Gel vermischt werden. Ausführliche Anweisungen zur Vorbereitung, zur Haltbarkeitsdauer nach dem Mischen, zur Anwendung, zu den im Falle einer versehentlichen Exposition 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

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

Obwohl Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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

Beremagene 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 Beremagene geperpavec sowohl Keratinozyten als auch Fibroblasten transduzieren. Nachdem Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene-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 Beremagene 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 Beremagene 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

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 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 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.

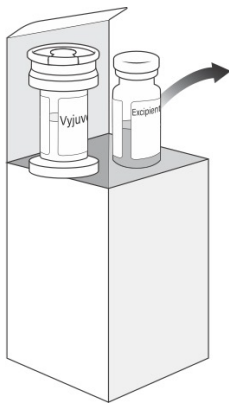
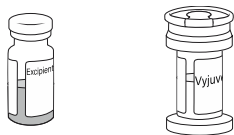
Vorbereitung vor der Anwendung

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).

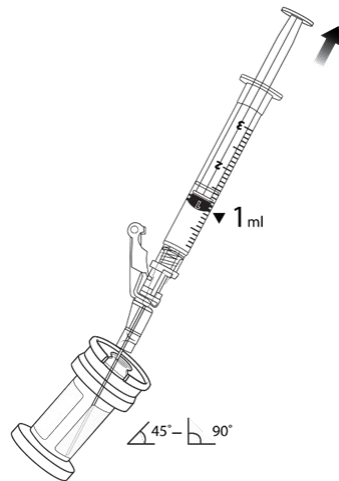
Die Konzentration des Arzneimittels beträgt nach dem Mischen 2×10^9 PFU/ml.

Tabelle 5. Zubereitungsschritte vor der Applikation

	Schritt 1	Schritt 2
Gefrorene 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 der Vyjuvek-Suspension (rechts) Durchstechflasche mit Gel (links)
	Schritt 1	Schritt 2

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**).



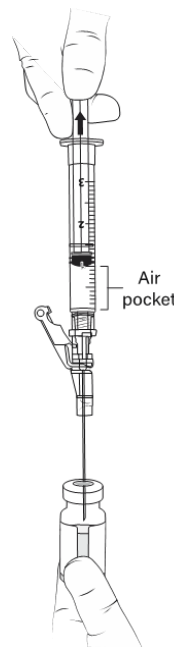
Durchstechflasche mit der Vyjuvek-Suspension



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.



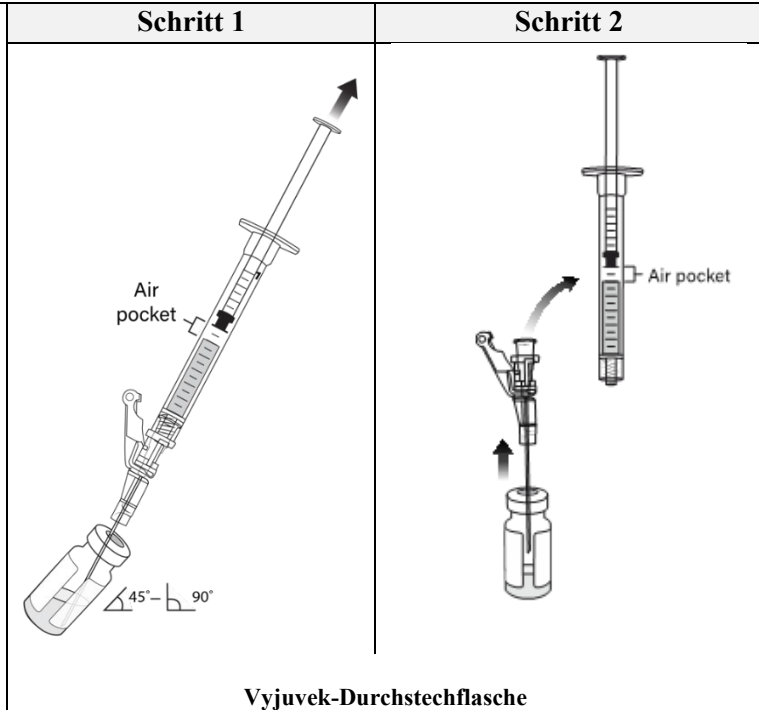
Vyjuvek-Durchstechflasche

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**).

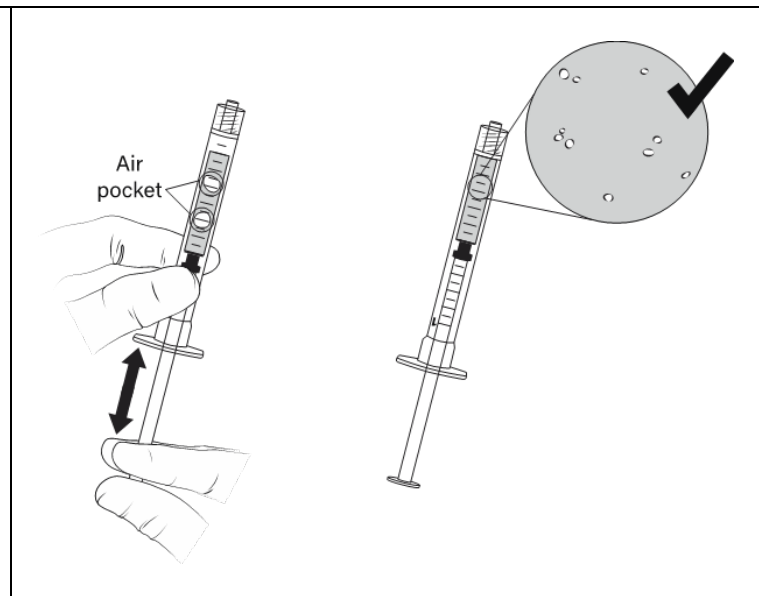
Es kann sich eine **Luftblase** in der Spritze bilden; das ist normal.



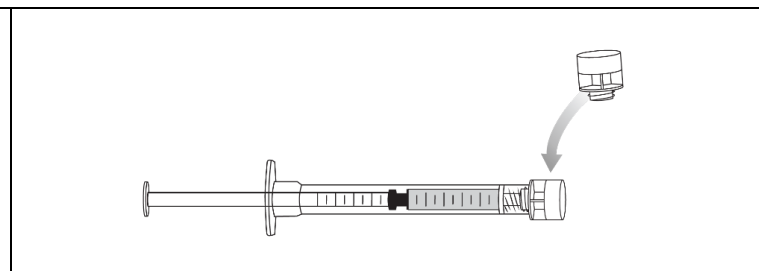
Den Stempel der Spritze vorsichtig nach oben und unten bewegen, um die Luftblase zu entfernen.

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).

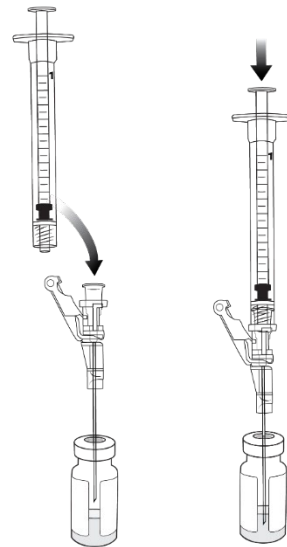
Diesen Schritt gegebenenfalls je nach empfohlener Dosierung wiederholen.

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 Beremagene 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:

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)

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
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
Beremagene 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 Beremagene 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 Auftauen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Haltbarkeit nach dem Auftauen: 1 Monat 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
Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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 Beremagene 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.

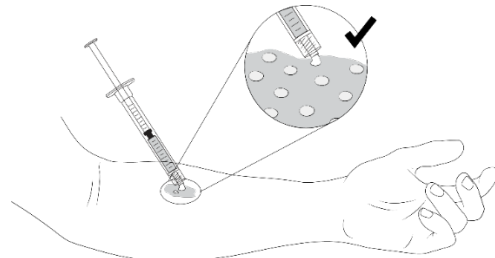
- Vor der ersten Anwendung jeder neuen Spritze ziehen Sie den Stempel der Spritze zunächst etwas zurück und schieben Sie ihn dann wieder vorsichtig nach vorne in Richtung der Spitze der Spritze.
- An der Spitze der Spritze sollte sich ein kleines Tröpfchen Vyjuvek bilden.

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.

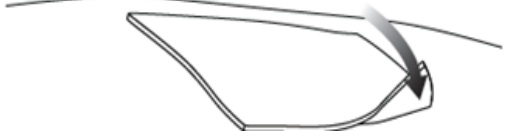


Nachdem Vyjuvek auf die Wunde aufgetragen worden ist, decken Sie die Wunde mit einem nicht saugfähigen, wasserabweisenden Verband (einem Verband, der Vyjuvek nicht absorbiert) ab. Der Verband sollte etwas größer sein als die Wunde, kann aber von der Größe her je nach Ihrer Präferenz variieren.

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 Beremagene 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 in 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 1 Monat 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) 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 Beremagene geperpavec. Eine Durchstechflasche enthält 5×10^9 PFU Beremagene 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 und Hersteller

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw

Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Niederlande

Hersteller

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
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

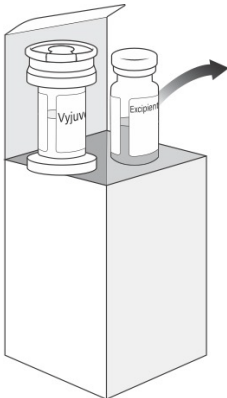
Zur Zubereitung von Vyjuvek sind die nachstehenden Schritte zu befolgen.

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

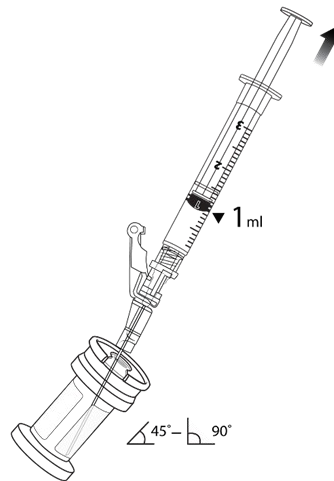
	Schritt 1	Schritt 2
--	------------------	------------------

Gefrorene 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)
--	---	--

Schritt 1	Schritt 2
------------------	------------------

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**).



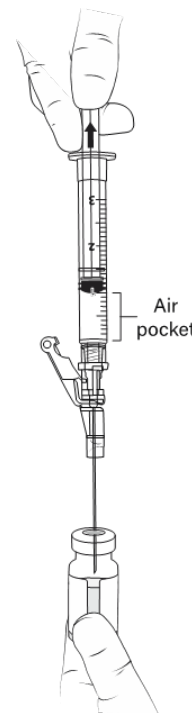
Durchstechflasche mit der Vyjuvek-Suspension



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

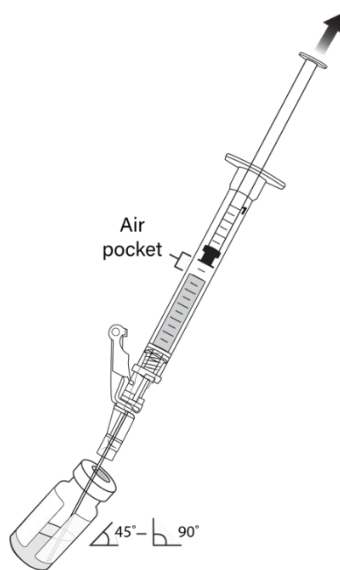
Eine neue Nadel (z. B. 16G oder 18G) mit eine 1-ml-Spritze aufsetzen und langsam 0,5 ml Vyjuvek aufziehen.

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

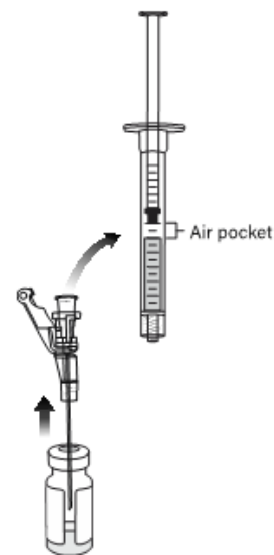
Die Nadel in der Durchstechflasche so weit nach oben ziehen, dass sie sich über der Oberfläche der Vyjuvek-Suspension befindet, ohne sie vollständig aus der Durchstechflasche herauszuziehen. Dann die Spritze lösen und die Nadel im Stopfen der Durchstechflasche lassen **(Schritt 2).**

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

Schritt 1



Schritt 2

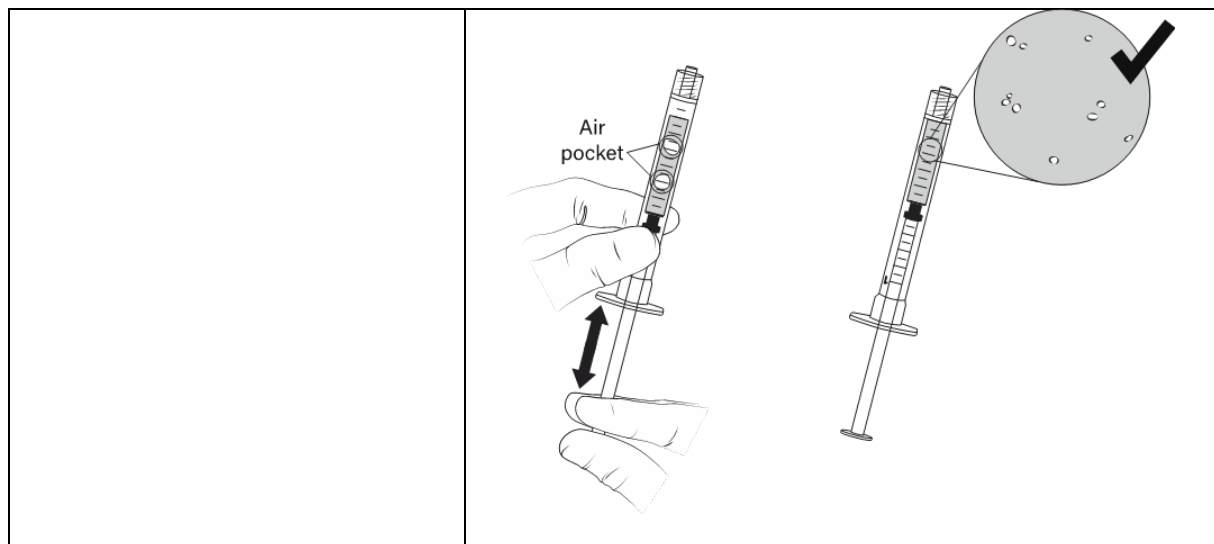


Vyjuvek-Durchstechflasche

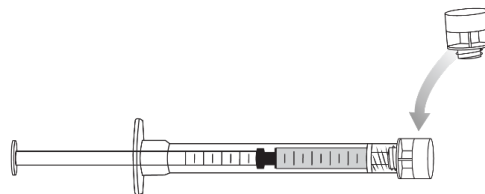
Den Stempel der Spritze vorsichtig nach oben und unten bewegen, um die Luftblase zu entfernen.

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.

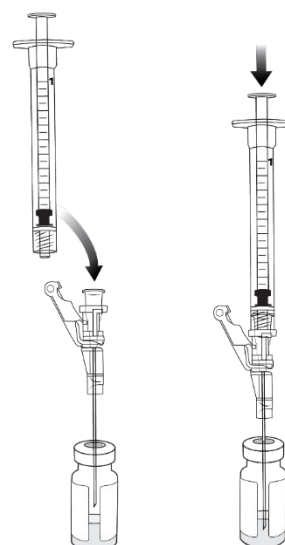


Die nächste 1-ml-Spritze verwenden und auf die Nadel im Stopfen der Vyjuvek-Durchstechflasche aufsetzen. 0,5 ml Vyjuvek aufziehen, die Lufttasche entfernen und die Spritze mit der Kappe verschließen. Das entnehmbare Volumen beträgt 2,0 ml (4×10^9 PFU).

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 Beremagene 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.

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyjuvek 5×10⁹ unités formant plaque /mL de suspension et gel pour gel

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Béremagène géperpavec est un vecteur de thérapie génique dérivé du virus Herpes simplex de type 1 HSV-1, incompetent pour la réplication, qui a été génétiquement modifié pour exprimer le collagène humain de type VII (COL7) sous le contrôle du promoteur du cytomégalo virus humain (hCMV).

Béremagène géperpavec est produit dans les cellules Vero par la technologie de l'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon contient 1 mL de volume extractible de suspension contenant 5×10⁹ unités formant plaque (UFP) de béremagène géperpavec.

Après avoir mélangé 1 mL de la suspension avec le gel, Vyjuvek contient 5×10⁹ UFP dans 2,5 mL. Le volume extractible est de 2,0 mL (4×10⁹ UFP).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et gel pour gel.

La suspension est de couleur jaune opalescent à incolore après décongélation, depuis l'état congelé.

Le gel est visqueux et clair après décongélation.

4 INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vyjuvek est indiqué pour le traitement des plaies chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) présentant une ou plusieurs mutations du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), dès la naissance.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Vyjuvek doit être initié par des professionnels de santé expérimentés dans la prise en charge des patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique.

Posologie

Vyjuvek est appliqué par voie cutanée sur une ou plusieurs plaies, une fois par semaine, en petites

gouttelettes réparties sous forme de quadrillage, espacées l'une de l'autre d'environ 1 cm. Il est possible que toutes les plaies ne puissent pas être traitées à chaque séance de traitement.

La dose hebdomadaire totale maximale recommandée pour les enfants de la naissance à l'âge de 3 ans est de 1 mL (2×10^9 UFP). La dose totale hebdomadaire maximale recommandée pour les enfants âgés de plus de 3 ans, les adolescents et les adultes est de 2 mL (4×10^9 UFP).

Vyjuvek doit être appliqué sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient refermées avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Le traitement hebdomadaire des plaies précédemment traitées doit être privilégié en cas de réouverture. Vyjuvek ne doit pas être appliqué en l'absence de plaies.

Le tableau ci-dessous sert de référence pour la dose en fonction de la taille approximative de la plaie chez les enfants, les adolescents et les adultes.

Tableau 1. Dose par surface de la plaie

Surface de la plaie (cm ²)*	Dose (UFP) ^a	Volume (mL)
< 20	$< 4 \times 10^8$	< 0,2
20 à < 40	4×10^8 à 8×10^8	0,2 à < 0,4
40 à 60	8×10^8 à $1,2 \times 10^9$	0,4 à < 0,6
60 à < 200	$1,2 \times 10^9$ à 4×10^9	0,6 à < 2

UFP = unités formant plaque

a: La dose maximale chez les enfants de moins de 3 ans est de 1 mL (2×10^9) UFP.

En cas d'oubli d'une dose, Vyjuvek doit être administré dès que possible et la posologie hebdomadaire doit ensuite être reprise.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (voir la rubrique 4.4). Au cours de la préparation, de l'application et de l'élimination, des précautions appropriées doivent être prises. Un équipement de protection individuelle (p. ex. des gants, un masque et une protection oculaire) doit être porté lors de la manipulation de Vyjuvek.

Les femmes enceintes ne doivent pas préparer ou administrer Vyjuvek et doivent éviter tout contact direct avec les plaies traitées ou avec les pansements des plaies traitées (voir la rubrique 6.6).

Administration

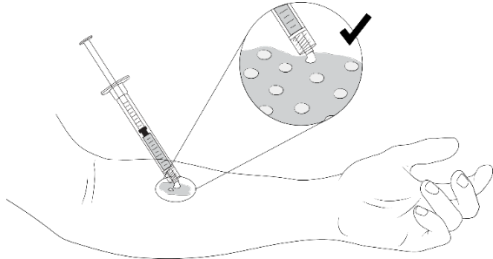
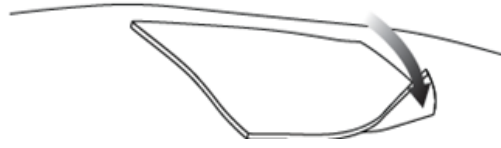
Pour usage cutané uniquement sur des plaies.

Avant toute utilisation cutanée, la suspension et le gel doivent être décongelés, et la suspension doit être mélangée au gel dans une pharmacie hospitalière. Pour des instructions détaillées sur la préparation, la durée de conservation après mélange, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle, la logistique et l'élimination de Vyjuvek, voir les rubriques 6.3 et 6.6.

Un professionnel de santé doit appliquer Vyjuvek, dans un établissement de santé (p. ex. en milieu hospitalier) ou à domicile. Si le professionnel de santé le juge approprié, des patients ou des aidants formés peuvent également appliquer Vyjuvek.

Les plaies doivent être nettoyées délicatement à l'aide d'un produit ne contenant pas d'agent virucide avant l'application cutanée. Les médicaments et les pommades appliqués sur la plaie doivent être éliminés et celle-ci doit être nettoyée avant l'administration de Vyjuvek afin de ne pas diminuer son activité (voir la rubrique 4.5).

Tableau 2. Étapes de l'administration

Étape 1. La seringue contenant Vyjuvek doit être amorcée avant la première application en tirant le piston vers le bas et en le poussant vers le haut, de sorte qu'une gouttelette de Vyjuvek se forme à l'extrémité de la seringue.	
Étape 2. Vyjuvek doit être appliqué sur la plaie sélectionnée, en petites gouttelettes espacées d'environ 1 cm (largeur du bout du doigt), seule la gouttelette doit toucher la plaie. Seul le gel doit entrer en contact avec la peau. L'extrémité de la seringue ne doit pas toucher la peau afin d'éviter une contamination du gel contenu dans la seringue.	
Étape 3. Une fois que Vyjuvek a été appliqué sur la plaie, un pansement hydrophobe doit recouvrir la plaie. Le pansement doit être coupé à une taille légèrement supérieure à celle de la plaie, mais peut varier en fonction des préférences du patient. Une fois que les gouttelettes de Vyjuvek sont recouvertes par le pansement hydrophobe, une couche mince et uniforme de Vyjuvek se formera sur la plaie.	
Étape 4. Le pansement standard doit être découpé à une taille plus grande que le pansement hydrophobe. Le pansement standard sera placé sur le pansement hydrophobe pour empêcher le contact du gel avec d'autres zones du corps ou des personnes de l'entourage.	

Le pansement doit être laissé en place pendant environ 24 heures après l'application de Vyjuvek. Une fois les pansements de Vyjuvek retirés, le patient peut poursuivre ses soins classiques.

Vyjuvek doit continuer à être administré une fois par semaine jusqu'à la cicatrisation complète des plaies. En cas de réouverture de plaies préalablement traitées, Vyjuvek doit être de nouveau appliqué. Vyjuvek ne doit pas être appliqué en l'absence de plaies.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité du médicament biologique, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés.

Carcinome épidermoïde

Vyjuvek ne doit pas être appliqué sur des plaies présentant un diagnostic confirmé ou suspecté de carcinome épidermoïde. Vyjuvek peut tout de même être appliqué sur les autres plaies chez les patients qui développent un carcinome épidermoïde.

Transmission d'un agent infectieux

Bérémagène géperpavec ne se réplique pas dans les cellules. Il ne s'intègre pas à l'ADN natif et n'interagit pas avec celui-ci.

Bien que bérémagène géperpavec soit stérile, il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les professionnels de santé qui administrent Vyjuvek doivent par conséquent surveiller les patients afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection après le traitement et de les traiter de façon adéquate, si nécessaire.

Les personnes qui manipulent bérémagène géperpavec ou qui aident à changer les pansements doivent porter un équipement de protection (voir la rubrique 6.6).

Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les déchets relatifs aux pansements. Les aidants ou les professionnels de santé qui appliquent le gel doivent respecter l'obligation de recouvrir les plaies par des pansements. Il convient également de conseiller aux patients d'éviter de toucher ou de gratter les plaies afin d'empêcher toute contamination sur d'autres parties du corps ou de son entourage.

Suivi à long terme

Il est recommandé que les patients participent à une étude non interventionnelle internationale afin d'évaluer la sécurité à long terme de bérémagène géperpavec en conditions de vie réelle.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Vyjuvek. Les interactions avec des médicaments topiques n'ont pas été étudiées dans le cadre d'essais cliniques. Les autres médicaments topiques ne doivent pas être administrés en même temps que Vyjuvek.

La sécurité de l'immunisation par les vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Vyjuvek n'a pas été étudiée. Il n'existe aucune donnée suggérant que Vyjuvek pourrait avoir une incidence sur la capacité de l'organisme à réagir de manière appropriée à un vaccin contre le virus vivant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de bérémagène géperpavec chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur la toxicité pour la

reproduction (voir la rubrique 5.3).

L'utilisation de Vyjuvek n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si bérémagène géperpavec est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Vyjuvek ou de s'en abstenir en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucun essai non-clinique ni aucune étude clinique n'ont été réalisés pour évaluer l'effet de bérémagène géperpavec sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vyjuvek n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dix-huit patients (58 %) ont signalé au moins un effet indésirable lors de l'essai clinique. Les effets indésirables les plus couramment signalés étaient les frissons (9,7 %) et le prurit (9,7 %).

Aucun effet indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Tableau des effets indésirables

Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables sont basées sur toutes les fréquences des événements indésirables identifiés chez 31 patients exposés à bérémagène géperpavec pendant une durée médiane de 25 semaines dans l'étude de phase 3 randomisée et contrôlée par placebo chez un même sujet. Voir la rubrique 5.1 pour des informations sur les principales caractéristiques des patients inclus dans l'essai clinique.

Dans le tableau suivant, les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon MedDRA, par terme privilégié et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Effets indésirables

Classe par systèmes d'organes Terme préféré	Tous les sujets (N = 31)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Fréquent
Rhinorrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Prurit	Fréquent
Érythème	Fréquent
Rash	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Frissons	Fréquent

Population pédiatrique

Sur les 31 sujets de l'étude de phase 3, 19 (61 %) étaient des sujets pédiatriques (âgés de 17 ans ou moins), dont 3 (9,7 %) âgés de 3 ans ou moins. Sur les 19 patients pédiatriques, 8 étaient de sexe féminin (42 %).

Compte tenu de l'identité du produit, de son mode d'administration et de son confinement localisé, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Immunogénicité

Les preuves d'une exposition systémique au vecteur viral après une application cutanée de Vyjuvek sont limitées. Les anticorps dirigés contre le vecteur (HSV-1) et la protéine codée par le transgène (COL7) ont été évalués dans un sous-ensemble de participants de l'étude clinique randomisée et contrôlée par placebo chez un même sujet. Au total, 64 % des sujets évalués (14/22) étaient positifs aux anticorps anti-HSV-1 au début de l'étude. Six des huit sujets séronégatifs anti-HSV-1 ont été séroconvertis au cours de la 26^e semaine après un traitement par Vyjuvek. Chez les sujets pour lesquels des échantillons de sérum de référence et de fin d'étude correspondants étaient disponibles, des anticorps antimédicaments (ADA) dirigés contre COL7 ont été détectés chez 72 % (13/18) des sujets traités par Vyjuvek pendant 26 semaines au maximum. Aucune réponse immunitaire neutralisant n'a été observée lors d'une exposition initiale ou répétée à Vyjuvek. L'incidence de la séroconversion sur le maintien de l'effet du traitement est inconnue, car les données ne sont pas disponibles après 26 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de Vyjuvek n'a été signalé. Un traitement symptomatique et de soutien, jugé nécessaire par le professionnel de santé traitant, est conseillé en cas de surdosage.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Préparations pour le traitement des plaies et des ulcères, cicatrisants, code ATC: D03AX16

Mécanisme d'action

Bérémagène géperpavec est une thérapie génique basée sur un virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) modifié et incompetent pour la réplication et contenant le gène codant pour la protéine COL7A1, ciblant la cause génétique sous-jacente de l'épidermolyse bulleuse dystrophique. Le vecteur HSV-1 appartient à la famille des virus de l'herpès humain (HHV) à ADN double brin. Lors de l'application cutanée sur les plaies, bérémagène géperpavec peut transduire à la fois les kératinocytes et les fibroblastes. Après l'entrée de bérémagène géperpavec dans les cellules, le génome du vecteur est déposé dans le noyau sans s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte et sans autre perturbation. Une fois dans le noyau, la transcription de *COL7A1* humain codé par le vecteur est initiée. Les produits de la transcription qui en résultent permettent la production et la sécrétion de COL7 par la cellule dans sa forme mature. Ces molécules de COL7 s'organisent en faisceaux longs et fins pour former des fibrilles d'ancrage. Les fibrilles d'ancrage maintiennent l'épiderme et le derme ensemble et sont essentielles au maintien de l'intégrité de la peau

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Vyjuvek chez les sujets âgés d'un an et plus atteints d'EBD, présentant une ou plusieurs mutations du gène *COL7A1*, a été évaluée dans un essai contrôlé randomisé. Tous les sujets de l'étude présentaient une EBD avec mutation(s) génétiquement confirmée(s) du gène *COL7A1*. Deux plaies comparables chez chaque sujet ont été sélectionnées et randomisées pour recevoir soit une application cutanée hebdomadaire de bérémagène géperpavec soit un placebo (gel seul) pendant 26 semaines. La dose hebdomadaire maximale totale a été définie en fonction de la tranche d'âge: les sujets âgés de ≥ 6 mois à < 3 ans ont reçu $1,6 \times 10^9$ UFP/semaine, les sujets de ≥ 3 ans à < 6 ans ont reçu $2,4 \times 10^9$ UFP/semaine, et les sujets âgés de ≥ 6 ans ont reçu $3,2 \times 10^9$ UFP/semaine.

L'étude a inclus 31 sujets (20 hommes et 11 femmes), dont 30 sujets atteints d'EBD autosomique récessive et un sujet avec une EBD autosomique dominante. La surface des plaies primaires traitées par bérémagène géperpavec était comprise entre 2 et 57 cm², 74 % des plaies étant d'une surface < 20 cm² et 19 % entre 20 et < 40 cm². La surface des plaies traitées par un gel placebo variait de 2 à 52 cm², 71 % des plaies étant < 20 cm² et 26 %, de 20 à < 40 cm². La plaie secondaire de plus grande taille traitée était ≥ 130 cm². L'âge moyen des sujets était de 17 ans (de un an à 44 ans), incluant 61 % de sujets pédiatriques (n = 19, âgés de un an à moins de 17 ans) et 9,7 % de sujets ayant moins de trois ans. Soixante-quatre pour cent des sujets étaient blancs ; 19 % étaient asiatiques et les autres étaient des indiens d'Amérique ou originaires d'Alaska.

L'efficacité a été évaluée sur la base d'une amélioration de la cicatrisation des plaies définie comme la différence dans le pourcentage de fermeture complète (100 %) de la plaie à 24 semaines, confirmée lors de deux visites consécutives de contrôle espacées de deux semaines d'intervalle, évaluée aux semaines 22 et 24 ou aux semaines 24 et 26, entre des plaies traitées par bérémagène géperpavec et celles traitées par le gel placebo. L'efficacité a également été évaluée par la différence de pourcentage de cicatrisation complète de la plaie évaluée aux semaines 8 et 10 ou aux deux semaines 10 et 12 entre des plaies traitées par bérémagène géperpavec et celles traitées par le gel placebo. La cicatrisation complète des plaies a été définie comme une fermeture à 100 % de la surface exacte de la plaie sélectionnée à l'inclusion de l'étude, décrite comme une ré-épithélialisation de la peau sans drainage, évaluée lors de deux visites consécutives à deux semaines d'intervalle. Les résultats en matière d'efficacité sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4. Critère d'évaluation principal et critère d'évaluation secondaire clé *

Délais d'évaluation de la fermeture de plaie	Plaies primaires exposées à bérémagène géperpavec (N = 31)	Plaies primaires exposées au placebo (N = 31)	Différence absolue (CI à 95 %)	Valeur p
Critère d'évaluation principal: cicatrisation complète de la plaie après 6 mois ^{†‡}	20,9 (67 %)	6,7 (22 %)	46 (24-68 %)	0,002
Critère d'évaluation secondaire clé: cicatrisation complète des plaies après 3 mois [‡]	21,9 (71 %)	6,1 (20 %)	51 (29-73 %)	< 0,001

*Les critères d'évaluation principal et secondaire ont été analysés dans la population en intention de traiter. Des méthodes d'imputation multiple ont été utilisées pour tenir compte des données manquantes. Les comptages fractionnés sont dus à la procédure d'imputation multiple utilisée pour l'analyse. Le test d'hypothèse a été réalisé en utilisant le test exact de McNemar.

[†]Les plaies primaires ont été évaluées aux semaines 22 et 24 ou aux semaines 24 et 26.

[‡]Les plaies primaires ont été évaluées aux semaines 8 et 10 ou aux semaines 10 et 12.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans l'essai de confirmation, des évaluations de l'exposition systémique ont été réalisées lors de visites hebdomadaires sur site clinique par quantification des génomes de bérémagène géperpavec présents dans des échantillons de sang et d'urine (excrétion du vecteur) par un test qPCR validé. Tous les échantillons de sang et tous les échantillons d'urine, sauf un, prélevés tout au long de l'étude avaient des valeurs inférieures à la limite de détection/quantification pour tous les sujets, indiquant l'absence d'exposition systémique significative des sujets au vecteur.

Pharmacocinétique clinique et excrétion

Les études sur la biodistribution et l'excrétion de vecteurs n'étaient qu'informatives mais ont indiqué une absence d'exposition systémique après application localisée et cutanée de bérémagène géperpavec.

5.3 Données de sécurité non-cliniques

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles avec administration de doses uniques et répétées dans le cadre d'études toxicologiques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de toxicité pour le développement et la reproduction des animaux n'a été menée.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets du bérémagène géperpavec sur la cancérogénèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Suspension

Glycérol (E422)
Chlorure de sodium
Phosphate dissodique (E339)
Chlorure de potassium (E508)
Hydrogéo-orthophosphate dipotassique (E340)

Gel

Hypromellose (E464)
Trométamol
Chlorure de sodium
Phosphate dissodique (E339)
Hydrogéo-orthophosphate dipotassique (E340)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Cartons non ouverts

2 ans lorsqu'ils sont conservés dans le congélateur.

Après décongélation

Si un congélateur n'est pas disponible, le ou les cartons peuvent être entreposés dans un réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C) pendant une durée maximale d'un mois.

Une fois conservé au réfrigérateur, le médicament ne doit pas être recongelé.

Après reconstitution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 168 heures (7 jours) à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si le mélange a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Les seringues peuvent être conservées à température ambiante pour une durée maximale de 8 heures.

Conditions de transport d'un produit reconstitué

Transportez le produit reconstitué à une température comprise entre 2 °C et 8 °C jusqu'au lieu d'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Cartons non ouverts

À conserver congelés entre -15 °C et -25 °C. À transporter congelés (< -20 °C).

Conservez les flacons dans le carton avant la décongélation afin de les protéger de la lumière.

Après décongélation et reconstitution

Pour les conditions de conservation après décongélation et après reconstitution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque carton de Vyjuvek contient un flacon de suspension et un flacon de gel.

Suspension

Volume extractible de 1 mL contenant 5×10^9 UFP dans un flacon en copolymère de cyclo-oléfines muni d'un bouchon en élastomère thermoplastique et d'un opercule vert.

Gel

Volume de remplissage de 1,5 mL dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère de bromobutyle et d'un opercule bleu.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (voir la rubrique 4.4). Au cours de la préparation, de l'administration et de l'élimination, des précautions appropriées doivent être prises. Un équipement de protection individuelle (p. ex. des gants, un masque et une protection oculaire) doit être porté lors de la manipulation de Vyjuvek.

Les professionnelles de santé ou les aidantes enceintes ne doivent pas administrer Vyjuvek et ne doivent pas entrer en contact direct avec des plaies traitées, ni avec tous les matériaux qui ont été en contact avec des plaies traitées.

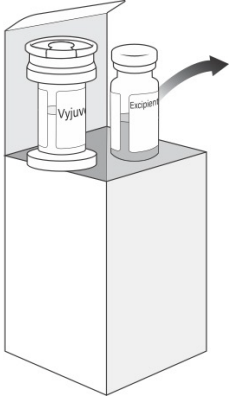
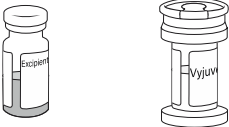
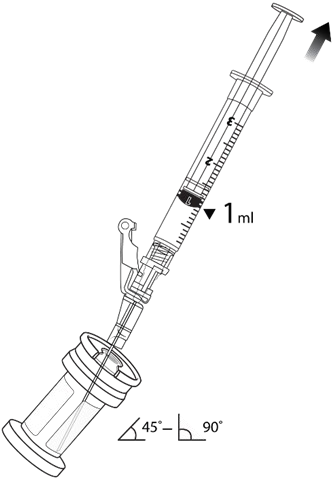
Préparation avant l'administration

Suivez les étapes ci-dessous pour la préparation de Vyjuvek.

Chaque carton contient un flacon de suspension (1 mL de volume extractible contenant 5×10^9 UFP) et un flacon de gel d'excipient (1,5 mL).

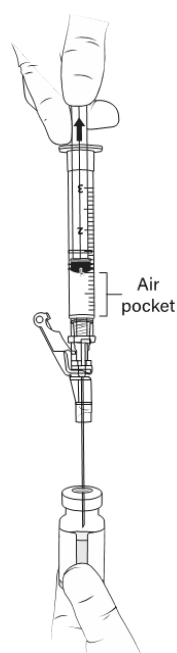
La concentration du médicament est de 2×10^9 UFP/mL après reconstitution.

Tableau 5. Étapes de préparation préalables à l'administration

Avant utilisation, les flacons congelés doivent être enlevés du carton et laissés à température ambiante. (Étape 1). Une fois les flacons décongelés (pendant environ 30 minutes), ils ne peuvent pas être recongelés. (Étape 2) Inspectez visuellement le flacon de suspension. La suspension peut contenir des particules de couleur blanche à blanc cassé qui sont inhérentes au produit. La couleur de la suspension peut varier de jaune opalescent à incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration. Inspectez visuellement le flacon de gel. Le gel est clair, incolore et visqueux. N'utilisez pas le gel si vous remarquez des particules ou une décoloration. Retournez doucement le flacon de suspension 4 à 5 fois pour mélanger le contenu. Retirez les opercules des flacons et nettoyez chaque bouchon du flacon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool. Laissez-les sécher.	Étape 1 	Étape 2  Flacon de gel (à gauche) Flacon de suspension de Vyjuvek (à droite)
En utilisant une technique aseptique, prélevez 1 mL de suspension décongelée (Étape 1) à l'aide d'une seringue de 3 mL munie d'une aiguille (p. ex. 16G ou 18G). Transférez 1 mL de suspension décongelée dans le flacon de gel décongelé. (Étape 2).	Étape 1  Flacon de suspension de Vyjuvek	Étape 2  Flacon de gel

Sans retirer l'aiguille du flacon de gel, tirez l'aiguille afin qu'elle se trouve au-dessus du liquide, retirez 1 mL d'air (**poche d'air**) pour ventiler le flacon de gel après l'ajout de 1 mL de suspension de Vyjuvek, puis retirez la seringue et l'aiguille et jetez-les.

Le flacon contenant la suspension et le gel combinés sera désigné sous le nom de flacon de Vyjuvek pour le reste des présentes instructions.



Flacon de Vyjuvek

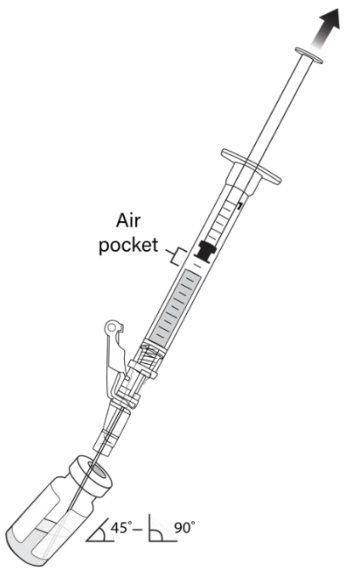
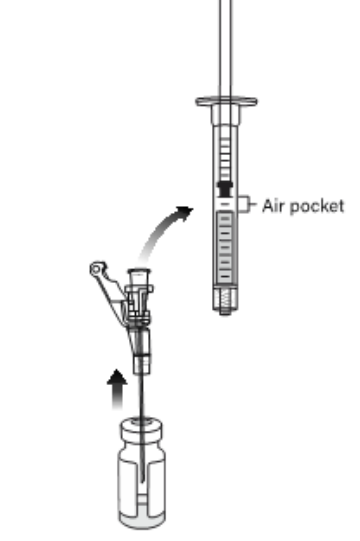
Placez une compresse imbibée d'alcool sur le bouchon du flacon de gel et agitez le flacon vigoureusement à la main pendant au moins 10 secondes. Le gel d'excipient doit se mélanger à la suspension pour former un gel homogène.

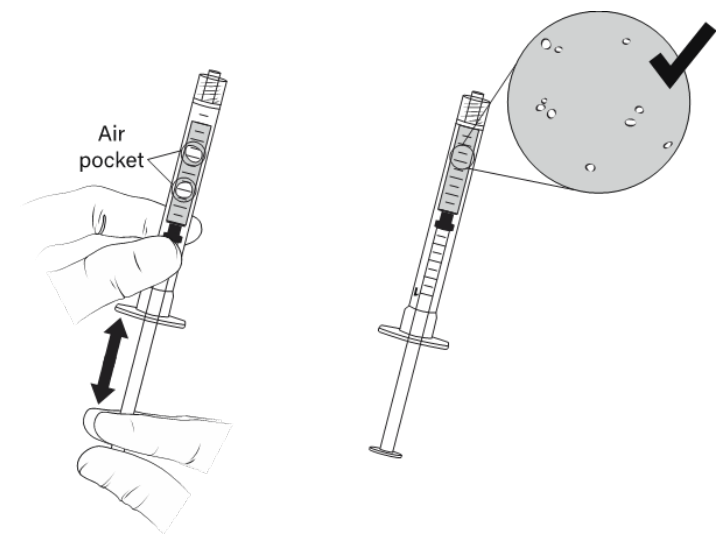
Inspectez visuellement le flacon de Vyjuvek. Le gel contenant la substance active peut contenir des particules de couleur blanche à blanc cassé qui sont inhérentes au produit.

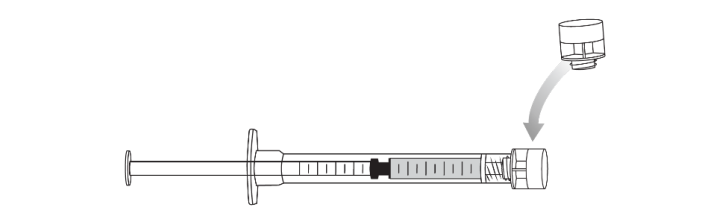
Le produit reconstitué, comme la suspension, peut varier en couleur du jaune opalescent à l'incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration.



Flacon de Vyjuvek

	Étape 1	Étape 2
Raccordez une nouvelle aiguille (p. ex. 16G ou 18G) à une seringue de 1 mL et prélevez lentement 0,5 mL de Vyjuvek (Étape 1). Ne retournez pas le flacon pour retirer la seringue de Vyjuvek. Sans retirer l'aiguille du flacon, soulevez l'extrémité de l'aiguille au-dessus de la solution de Vyjuvek et débranchez la seringue, en laissant l'aiguille à l'intérieur du bouchon du flacon (Étape 2). Une poche d'air peut se former, ce qui est normal.	 Flacon de Vyjuvek	

Manipulez doucement le piston vers le haut et vers le bas pour éliminer la poche d'air. NE TAPOTEZ PAS la seringue pour éliminer la poche d'air. Il peut subsister de petites bulles, ce qui est normal.	
---	---

Refermez la seringue et laissez-la de côté.	
--	--

Retirez l'autre seringue de 1 mL et reliez-la à l'aiguille du bouchon du flacon de gel. Retirez 0,5 mL de Vyjuvek, retirez la poche d'air et bouchez la seringue. Le volume extractible est de 2,0 mL (4×10^9 UFP).

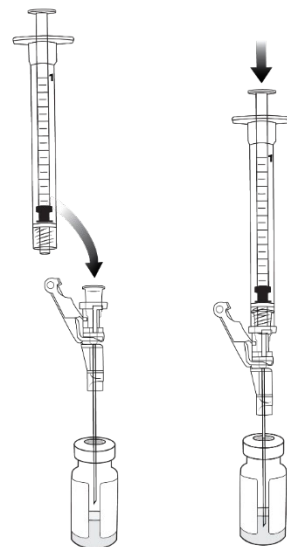
Le cas échéant, répétez l'opération en fonction de la posologie recommandée.

Étiquetez la seringue avec l'identifiant du patient, le nom du produit, le numéro de lot, la date de péremption et les conditions de conservation. Évitez de masquer les marques de la seringue nécessaires à l'application.

Placez les seringues de Vyjuvek munies d'un bouchon dans un sachet en plastique étanche.

Étiquetez le sachet en plastique avec l'identifiant du patient, le nom du produit, le numéro de lot, la date de péremption et les conditions de stockage.

Il ne doit pas être utilisé plus de 2 mL (quatre seringues de 0,5 mL) au cours de la même semaine, car il s'agit de la dose hebdomadaire maximale.



Placez le sachet en plastique étanche contenant des seringues de Vyjuvek dans un emballage tertiaire isotherme approprié («emballage extérieur») afin de maintenir une température de transport comprise entre 2 °C et 8 °C et de le protéger de la lumière.

L'emballage extérieur doit être entièrement fermé pour le transport.

L'emballage extérieur conçu pour le transport des seringues de Vyjuvek préparées, ne sera ouvert que sur le lieu d'administration.

Réception et stockage au lieu de l'administration

Après réception de l'emballage extérieur, conservez-le à température ambiante dans un endroit sécurisé, propre, hors de portée des enfants et exempt de toute contamination potentielle.

Seule la personne responsable de l'administration doit ouvrir l'emballage extérieur.

La personne responsable de l'administration doit vérifier que celui-ci est intact et qu'il n'y a aucun signe d'écoulement avant utilisation (voir la rubrique 4.2).

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales relatives aux déchets pharmaceutiques.

Toutes les surfaces susceptibles d'avoir été en contact avec du bérémagène géperpavec doivent être nettoyées et tous les écoulements doivent être désinfectés avec un agent virucide tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à moins de 0,4 %.

En cas d'exposition accidentelle par éclaboussures des yeux ou des muqueuses, rincez à l'eau pendant au moins 5 minutes.

En cas de contact avec une peau intacte ou en cas de lésion par piqûre d'aiguille, nettoyez soigneusement la zone touchée à l'aide de savon et d'eau et/ou d'un désinfectant.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé ou tout déchet matériel (p. ex. flacon, seringue, aiguille, matériel de nettoyage) susceptible d'avoir été en contact avec Vyjuvek doit être éliminé conformément aux recommandations locales en matière de déchets pharmaceutiques.

Désinfectez les pansements avec un agent virucide, tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à moins de 0,4 %, et éliminez les pansements désinfectés dans un sachet en plastique étanche distinct avec les déchets ménagers ou conformément aux exigences locales.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Pays-Bas

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1918/001

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Krystal Biotech, Inc.
2100 Wharton Street,
Suite 701
Pittsburgh, PA 15203 États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et les interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Vyjuvek dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit accepter le contenu et le format du programme pédagogique, y compris les supports de

communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où Vyjuvek est commercialisé, tout professionnel de santé (pharmacien, médecin prescripteur et/ou infirmier) ou patient/aidant susceptible de prescrire, utiliser ou surveiller l'administration de Vyjuvek ait accès aux supports pédagogiques suivants visant à mettre en évidence les risques potentiels importants de Vyjuvek. Ces supports seront traduits dans la langue locale afin de garantir la compréhension des mesures de réduction proposées par tous les utilisateurs.

Les supports pédagogiques destinés aux professionnels de santé sont les suivants:

- Guide à l'intention des professionnels de santé
- Vidéo sur la préparation de la dose de Vyjuvek
- Vidéo sur l'administration de Vyjuvek

Les supports pédagogiques destinés aux patients/aidants se composent des éléments suivants:

- Guide à l'intention des patients et des aidants
- Vidéo sur l'administration de Vyjuvek

Guide à l'intention des professionnels de santé

Le guide expliquera ce qui suit:

Préparation et administration

- Une formation sur la façon de préparer et d'administrer Vyjuvek, y compris un code QR avec accès à une vidéo sur la préparation et l'administration.
- La possibilité pour les professionnels de santé de commander un kit de démonstration pour faciliter la formation des professionnels de santé, des patients ou des aidants.

Stockage et transport

- Les conditions de conservation appropriées avant et après la reconstitution de Vyjuvek et la manipulation du médicament
- Les exigences relatives au transport des seringues préparées jusqu'au moment de l'administration (y compris la surveillance de la température et des durées)

Objectifs de l'administration et conseils aux patients/aidants

- Le schéma posologique approprié
- Les Informations détaillées sur le pansement des plaies traitées
- Les mesures à prendre en considération pour prévenir toute exposition accidentelle
- Les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et en cas d'urgence
- Gestion appropriée des déchets biologiques
- Les professionnels de santé doivent fournir le guide du patient et de l'aidant et en discuter avec le patient/l'aidant.
- Les professionnels de santé devraient encourager les patients à participer à l'étude à long terme PASS-01.

Administration à domicile

- Les exigences relatives à l'administration à domicile, y compris la disponibilité et le moment de l'administration
- En cas d'administration à domicile, le médecin prescripteur doit établir un plan de traitement indiquant la dose appropriée et en hiérarchisant les plaies à traiter au début et la séquence des plaies à traiter par la suite.
- Aptitude du patient à recevoir le médicament à domicile par des professionnels de santé:
 - Formation des professionnels de santé qui administreront le médicament à domicile

- Éducation/conseil du patient et de l'aidant concernant l'administration à domicile, discuter et fournir un guide à l'intention des patients et des aidants
- Aptitude du patient à recevoir le médicament à domicile par un aidant ou par lui-même:
 - Il est exigé que l'administration de Vyjuvek soit réalisée au moins une fois par le patient/aidant sous la surveillance d'un professionnel de santé dans un établissement de santé (ou autant de fois que nécessaire pour respecter toutes les étapes)

Guide à l'intention des patients et des aidants

Le guide expliquera les points suivants:

- Une vidéo de formation sur l'administration (code QR avec accès à la vidéo sur l'administration)
- Comment l'administration de Vyjuvek est réalisée
- Les mesures à prendre pour prévenir une exposition accidentelle
- Les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et en cas d'urgence
- Les informations détaillées sur le pansement de la plaie traitée, y compris le changement et l'élimination des pansements
- La gestion appropriée des déchets biologiques
- La participation du patient dans une étude à long terme PASS-01.

Administration à domicile

- Les exigences relatives à l'administration à domicile, y compris la disponibilité et le moment de l'administration
- Les exigences relatives au transport de seringues préparées jusqu'au moment de l'administration (y compris les conditions de conservation et de durées)
- Les conditions de conservation appropriées de Vyjuvek et manipulation du médicament
- Dans le cas d'une administration à domicile par un aidant ou un patient, il faut qu'au moins une application de Vyjuvek soit administrée par le patient/aidant sous la surveillance d'un professionnel de santé (ou autant de fois que nécessaire pour respecter de toutes les étapes).
- Le médecin prescripteur a établi un plan de traitement indiquant la dose appropriée, les plaies prioritaires à traiter au début et la séquence des plaies à traiter ensuite.

Vidéo sur la préparation de la dose de Vyjuvek

La vidéo expliquera: toutes les étapes nécessaires à la reconstitution et à la préparation des seringues de Vyjuvek destinées à l'administration, y compris les conditions de transport des seringues préparées jusqu'au site d'administration conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'UE et à la notice.

Vidéo de l'administration de Vyjuvek

La vidéo expliquera: toutes les étapes de l'administration, y compris le pansement des plaies et l'élimination des déchets, conformément au RCP de l'UE et à la notice, ainsi qu'aux directives nationales sur le matériel génétiquement modifié et biologique.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date prévue
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS): Afin de mieux caractériser la sécurité à long terme de Vyjuvek chez les patients dystrophiques présentant une épidermolyse bulleuse avec mutation(s) au niveau du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), y compris les patients âgés de moins de 6 mois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats d'une étude prospective non interventionnelle, internationale chez des patients traités par Vyjuvek dans les conditions de de vie réelle.	Rapport final: 31 décembre 2034

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyjuvek 5×10⁹ unités formant plaque/mL suspension et gel pour gel
Bérémagène géperpavec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1 mL de volume extractible de suspension contenant 5×10⁹ unités formant plaque (UFP) de bérémagène géperpavec.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients dans la suspension: E422, chlorure de sodium, E339, E508, E340.

Excipients dans le gel: E464, trométamol, chlorure de sodium, E339 et E340.

Consultez la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension et gel pour gel

1 flacon de suspension, 1 mL
1 flacon de gel excipient de 1,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Usage cutané

À décongeler avant utilisation. La suspension doit être mélangée au gel avant utilisation.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations, scannez le code QR ou consultez le site: <http://ema.krystallabel.com/>

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

PÉREMPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé entre -15 °C et -25 °C.

Conservez les flacons dans leur carton extérieur avant la décongélation afin de les protéger de la lumière.

Durée de conservation après décongélation: Un mois au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Date de décongélation __/__/__.

Une fois décongelé, ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Éliminez conformément aux directives locales relatives aux déchets pharmaceutiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1918/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE FLACON (SUSPENSION)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Vyjuvek 5×10⁹ UFP/mL suspension pour gel
bérémagène géperpavec
Usage cutané

2. MODE D'ADMINISTRATION

Reconstituez avec le gel avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON (GEL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Gel pour Vyjuvek
Usage cutané

2. MODE D'ADMINISTRATION

Reconstituez avec la suspension

3. DATE DE PÉREMPTION

PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient ou de l'aidant

Vyjuvek 5×10⁹ unités formant plaque /mL suspension et gel pour gel bérémagène géperpavec

- Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Si vous êtes l'aidant d'un patient qui doit recevoir Vyjuvek, la mention «vous» dans cette notice renvoie aux responsabilités qui vous incombent, sauf indication contraire.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Vyjuvek et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vyjuvek
3. Comment utiliser Vyjuvek
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Vyjuvek
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1 Qu'est-ce que Vyjuvek et dans quels cas est-il utilisé

Vyjuvek est une thérapie génique basée sur un virus modifié. Il contient la substance active bérémagène géperpavec, un virus génétiquement modifié codant pour la protéine humaine COL7. Vyjuvek est utilisé pour traiter les plaies chez les patients atteints d'un trouble génétique rare appelé épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1), qui affecte principalement la peau. Il peut être utilisé dès la naissance. L'EBD est causé par un gène défectueux qui affecte la production de COL7, protéine qui unit les couches cutanées entre elles. Si cette protéine fait défaut ou ne joue pas son rôle de manière appropriée, les couches de la peau ne se joindront pas correctement. Ce qui fragilise énormément la peau et peut former des bulles.

Vyjuvek a été modifié de sorte que le virus contienne des copies fonctionnelles du gène défectueux identifié chez les patients atteints d'EBD. Le médicament apporte ces copies fonctionnelles du gène dans les cellules au niveau de la plaie afin d'aider la peau à cicatriser. Le virus modifié et le matériel génétique présent dans ce médicament ne modifient pas votre propre ADN.

2 Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vyjuvek

N'utilisez jamais Vyjuvek:

- si vous êtes allergique à bérémagène géperpavec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de vous administrer ou de vous faire administrer Vyjuvek si vous souffrez d'un type de cancer de la peau appelé carcinome épidermoïde. Vyjuvek ne doit pas être appliqué sur les plaies dont le diagnostic est confirmé ou suspecté d'être un carcinome épidermoïde. Chez les personnes qui développent un carcinome épidermoïde, Vyjuvek peut encore être appliqué sur des plaies au niveau d'une peau qui ne présente pas de carcinome épidermoïde confirmé ou suspecté.

Contact accidentel avec Vyjuvek

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Bien qu'il ne s'intègre pas à votre propre ADN, il convient d'éviter l'exposition accidentelle d'autres régions que la plaie.

Vous et/ou votre médecin ou votre infirmier/ère devez:

- Éviter tout contact direct avec les plaies traitées (p. ex. toucher ou gratter) et avec les pansements des plaies traitées pendant environ 24 heures après le traitement.
- Votre médecin ou infirmier/ère et votre aidant doivent porter un équipement de protection individuelle (gants, masque, protection des yeux, par exemple) lorsqu'ils administrent Vyjuvek et aident à changer les pansements de plaies et à les manipuler pour leur élimination (p. ex. des gants), voir la rubrique 3 «Comment Vyjuvek est administré».

Suivi à long terme

Les patients prenant ce médicament peuvent participer à une étude portant sur la sécurité à long terme de ce médicament. Discutez avec votre médecin ou votre infirmier/ère de cette étude et de la manière dont vous pouvez y participer.

Autres médicaments et Vyjuvek

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il n'existe aucune information sur la manière dont Vyjuvek pourrait réagir avec d'autres médicaments appliqués sur vos plaies. N'appliquez pas d'autres médicaments sur vos plaies en même temps que Vyjuvek. Une fois que Vyjuvek a été éliminé des plaies, les soins de routine peuvent reprendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament en association avec d'autres médicaments, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant d'être traité par Vyjuvek ou avant de manipuler Vyjuvek.

Les effets de ce médicament sur la grossesse et le fœtus ne sont pas connus. L'utilisation de Vyjuvek n'est pas recommandée lorsque vous êtes enceinte.

Vyjuvek n'a pas été étudié chez les femmes allaitantes. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Il est important d'informer votre médecin ou votre infirmier/ère si vous allaitez ou si vous prévoyez de le faire. Ils vous aideront ensuite à décider s'il convient d'arrêter l'allaitement ou s'il convient d'arrêter d'utiliser Vyjuvek, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour le bébé et du bénéfice de Vyjuvek pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vyjuvek ne devrait avoir que peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3 Comment utiliser Vyjuvek

Vyjuvek est réservé à un usage cutané sur les plaies uniquement. Vyjuvek est administré une fois par semaine par un médecin ou un infirmier/ère soit en milieu hospitalier, soit à domicile. Si votre médecin ou infirmier/ère le juge approprié, vous ou votre aidant pouvez également appliquer le médicament après avoir reçu une formation adéquate.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

La dose hebdomadaire maximale recommandée de Vyjuvek pour les enfants de moins de 3 ans est de 1 mL (2×10^9 UFP).

La dose hebdomadaire maximale recommandée de Vyjuvek pour les adultes et les enfants âgés de 3 ans et plus est de 2 mL (4×10^9 UFP).

Surface de la plaie (cm ²)*	Volume (mL)
< 20	< 0,2
20 à < 40	0,2 à < 0,4
40 à 60	0,4 à < 0,6
60 à < 200	0,6 à < 2

UFP = unités formant plaque

*Vyjuvek doit être appliqué sur la plaie sélectionnée, en petites gouttelettes espacées d'environ 1 cm sur 1 cm (largeur du bout du doigt).

Il est possible que toutes les plaies ne puissent pas être traitées à chaque visite de traitement. Vyjuvek doit être appliqué sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient fermées avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Le traitement hebdomadaire des plaies précédemment traitées doit être privilégié en cas de réouverture. En l'absence de plaies, Vyjuvek ne doit pas être appliqué.

Comment appliquer Vyjuvek

La pharmacie hospitalière préparera Vyjuvek pour vous. Vyjuvek vous sera fourni en seringues fermées. Assurez-vous d'avoir le nombre correct de seringues en fonction de la posologie recommandée pour vous.

Préparation de la plaie

Les plaies doivent être nettoyées délicatement avant d'appliquer Vyjuvek.

- Retirez doucement tous les médicaments et pommades au niveau de la plaie.
- N'utilisez pas de produits susceptibles de contenir des agents antiviraux. Si vous n'êtes pas certain/e que tout votre matériel est exempt de ces agents, demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Préparation de la seringue

Les seringues de Vyjuvek seront fournies par la pharmacie hospitalière, dans un sachet en plastique placé dans un emballage isotherme approprié pour le transport jusqu'au lieu d'administration (p. ex. en milieu hospitalier ou à domicile) (voir la rubrique 5 «Comment conserver Vyjuvek»).

Après avoir reçu l'emballage isotherme, vous devez le conserver dans un endroit sûr et à température ambiante, propre et exempt de toute contamination potentielle.

- Seule la personne responsable de l'administration doit ouvrir l'emballage isotherme.
- La personne responsable de l'administration doit vérifier que l'emballage est intact et qu'il n'y a aucun signe d'écoulement avant utilisation.

Les femmes enceintes ne doivent pas préparer ou administrer Vyjuvek et doivent éviter tout contact direct avec la peau lors de l'application du médicament ou avec des pansements qui ont été en contact avec le médicament.

Un équipement de protection individuelle, des gants, un masque et une protection oculaire par exemple) doit être porté lors de la manipulation de Vyjuvek.

Préparez la seringue.

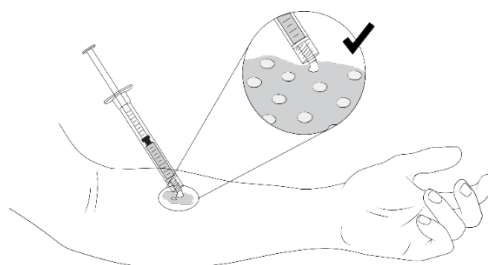
- Avec chaque nouvelle seringue, avant l'utilisation initiale, commencez en tirant légèrement le piston de la seringue vers le bas, puis en poussant doucement le piston vers le haut vers l'extrémité de la seringue.
- Une petite gouttelette de Vyjuvek doit se former à la pointe de la seringue.

Appliquez Vyjuvek sur la plaie sélectionnée, en petites gouttelettes espacées d'environ 1 cm sur 1 cm (largeur du bout du doigt), seule la gouttelette de Vyjuvek touchant la plaie.

L'extrémité de la seringue ne doit pas toucher la peau afin d'éviter une contamination du gel contenu dans la seringue.

Le schéma de gouttelettes qui en résulte doit ressembler approximativement à un quadrillage.

La quantité de Vyjuvek appliquée peut varier en fonction de la diminution ou de l'augmentation de la taille de la plaie.



Une fois que Vyjuvek a été administré sur la plaie, recouvrir la plaie d'un pansement non absorbant et hydrophobe (un pansement qui n'absorbera pas Vyjuvek). Le pansement doit être découpé à une taille légèrement plus grande que la plaie, mais cela peut varier en fonction de votre préférence.

Une fois que les gouttelettes de Vyjuvek sont recouvertes par le pansement hydrophobe, une fine couche uniforme de Vyjuvek se forme au niveau de la plaie.



Un pansement standard doit être découpé à une taille plus grande que le pansement hydrophobe non absorbant. Couvrez le pansement non absorbant avec le pansement standard.



Laissez le pansement pendant environ 24 heures après le traitement.

Évitez de toucher ou de gratter les plaies traitées ou les pansements.

Après un changement de pansement avec Vyjuvek, vos soins de routine peuvent reprendre.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle (p. ex., par une éclaboussure dans les yeux ou les muqueuses), rincez à l'eau pendant au moins 5 minutes.

En cas d'exposition d'une peau intacte, nettoyez soigneusement la zone affectée avec du savon et de l'eau et/ou un désinfectant.

Toutes les surfaces de travail susceptibles d'avoir été en contact avec bérémagène géperpavec doivent être nettoyées et tous les écoulements doivent être désinfectés avec un agent antiviral tel que l'eau de Javel.

Élimination des seringues

Toute seringue de Vyjuvek usagée ou non utilisée ou tout matériau susceptible d'avoir été en contact avec Vyjuvek (gants, par exemple) doit être éliminé conformément aux recommandations locales concernant les déchets pharmaceutiques.

Changement et élimination de pansements pour plaies

Les personnes qui changent (ou aident à changer) les pansements de Vyjuvek et les manipulent pour les éliminer doivent porter des gants de protection.

Tous les pansements susceptibles d'avoir été en contact avec Vyjuvek doivent être désinfectés avec un agent antiviral, tel que l'eau de Javel. Les bandages désinfectés peuvent être placés dans un sachet en plastique étanche distinct dans les ordures ménagères ou conformément aux exigences locales.

Si vous avez des questions après avoir lu cette notice, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Combien de temps devez-vous utiliser Vyjuvek?

Vous devez continuer à utiliser le médicament une fois par semaine jusqu'à la cicatrisation complète des plaies. En cas de réouverture de plaies préalablement traitées, le médicament sera de nouveau appliqué. Il n'est peut-être pas possible d'appliquer Vyjuvek sur toutes les plaies à chaque traitement. Si vous n'avez pas de plaies, vous ne devez pas être traité(e) par Vyjuvek.

Si vous avez reçu plus de Vyjuvek que vous n'auriez dû

L'expérience clinique en cas de surdosage de Vyjuvek est limitée. En cas de surdosage, votre médecin ou votre infirmier/ère traitera les symptômes selon les besoins.

Si vous oubliez de prendre une dose de Vyjuvek

En cas d'oubli d'une dose, Vyjuvek doit être administré dès que possible, et les traitements hebdomadaires seront poursuivis. Il n'est pas recommandé d'interrompre votre traitement sans consulter au préalable votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4 Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude clinique étaient les suivants:

Fréquents (pouvant concerner jusqu'à une personne sur 10)

- Démangeaisons cutanées
- Frissons
- Rougeur de la peau
- Rash cutané
- Toux
- Écoulement nasal

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Appendice V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver Vyjuvek

Vous recevrez le médicament dans des seringues fermées placées dans un sachet en plastique étanche, dans un emballage isotherme approprié («emballage extérieur») pour le transport. Conservez ce médicament conformément aux recommandations de votre pharmacien.

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Votre pharmacien est responsable de la conservation adéquate du médicament. Les informations suivantes sont fournies pour votre pharmacien.

À conserver congelé entre -15 °C et -25 °C.

Conservez les flacons dans le carton avant la décongélation afin de les protéger de la lumière.

Après décongélation, le ou les cartons peuvent être conservés au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) pour une durée maximale d'un mois.

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 168 heures (7 jours) à une température de 2 à 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la reconstitution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Les seringues peuvent être laissées à température ambiante pendant une durée maximale de 8 heures.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption. La couleur des seringues peut varier de jaune opalescent à incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration.

Consultez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez des questions.

6 Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vyjuvek

- La substance active est bérémagène géperpavec. Un flacon contient 5×10^9 UFP de suspension de bérémagène géperpavec dans 1 mL.
- Les autres composants sont:
 - Suspension: glycérol (E422), chlorure de sodium, phosphate disodique (E339), chlorure de potassium (E508), phosphate dipotassique (E340).
 - Gel: hypromellose (E464), trométamol, chlorure de sodium, phosphate disodique (E339), phosphate dipotassique (E340).

Comment se présente Vyjuvek et contenu de l'emballage extérieur

Vyjuvek 5×10^9 UFP/mL est une suspension et un gel pour gel.

Suspension

Suspension opalescente de couleur jaune à incolore après décongélation. Elle est fournie dans un flacon en copolymère de cyclo-oléfin muni d'un bouchon vert en élastomère thermoplastique et contenant 1 mL de suspension.

Gel

Gel visqueux et clair après décongélation. Il est fourni dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon bleu en élastomère de bromobutyle et contenant 1,5 mL de gel.

Chaque carton contient un flacon de suspension et un flacon de gel.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Pays-Bas

Fabricant

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Des informations détaillées sur l'administration de ce produit sont également disponibles en scannant le code QR figurant ci-dessous ou sur le carton extérieur à l'aide d'un smartphone.

Les mêmes informations sont également disponibles à l'URL suivante :

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

Code QR à inclure

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant utilisation.

Préparation et administration de Vyjuvek

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Au cours de la préparation, de l'administration et de l'élimination, des précautions appropriées doivent être prises. Un équipement de protection individuelle (p. ex. des gants, un masque et une protection oculaire) doit être porté lors de la manipulation de Vyjuvek.

Les professionnelles de santé ou les aidantes qui sont enceintes ne doivent pas administrer Vyjuvek et ne doivent pas entrer en contact direct avec des plaies traitées, ni avec tous les matériaux qui ont été en contact avec des plaies traitées.

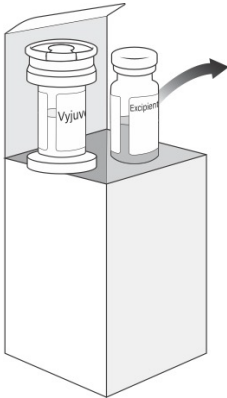
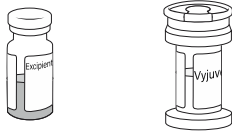
Préparation avant l'administration

Suivez les étapes ci-dessous pour la préparation de Vyjuvek.

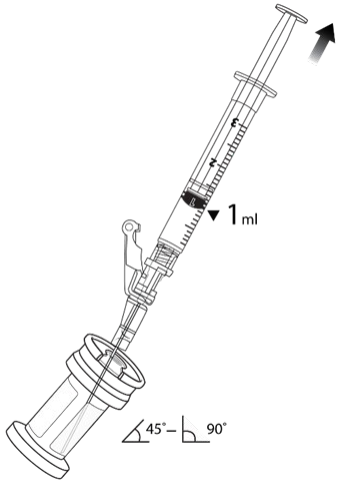
Chaque carton contient un flacon de suspension (1 mL) et un flacon de gel (1,5 mL).

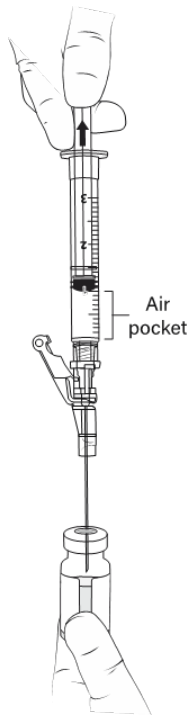
La concentration du médicament est de 2×10^9 UFP/mL après reconstitution

Tableau 1. Préparation avant l'administration

	Étape 1	Étape 2
		 Flacon de gel (à gauche) Flacon en suspension de Vyjuvek

Retourner doucement le flacon de suspension 4 à 5 fois pour mélanger le contenu.		(à droite)
Retirez les bouchons des flacons et nettoyez chaque bouchon du flacon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool. Laissez-les sécher.		

En condition d'asepsie, prélever 1 mL de suspension décongelée (Étape 1) à l'aide d'une seringue de 3 mL et d'une aiguille (p. ex. 16G ou 18G). Transférez 1 mL de suspension décongelée dans le flacon de gel décongelé (Étape 2).	Étape 1	Étape 2
	 Flacon en suspension de Vyjuvek	 Flacon de gel

Sans retirer l'aiguille du flacon de gel, tirez l'aiguille de sorte qu'elle se trouve au-dessus du liquide, retirez 1 mL d'air (poche d'air) pour évacuer le flacon de gel après l'ajout de 1 mL de suspension de Vyjuvek, puis retirez la seringue et l'aiguille et jetez-les. Le flacon contenant la suspension et le gel combinés sera désigné sous le nom de flacon de Vyjuvek pour le reste des présentes instructions.	 Flacon de Vyjuvek
---	---

Placez une compresse imbibée d'alcool sur le bouchon du flacon de gel et agitez le flacon vigoureusement à la main pendant au moins 10 secondes. Le gel excipient doit se mélanger à la suspension pour former un gel homogène.

Inspecter visuellement le flacon de Vyjuvek. Le gel contenant la substance active peut contenir des particules de couleur blanche à blanc cassé qui sont inhérentes au produit. Le produit reconstitué, comme la suspension, peut passer d'une couleur jaune opalescente à l'incolore. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou une décoloration.

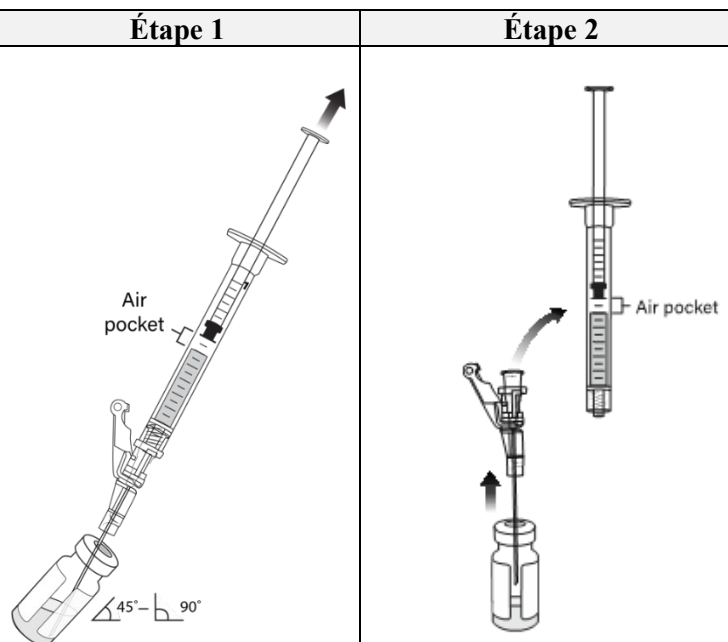


Flacon de Vyjuvek

Fixez une nouvelle aiguille (p. ex. 16G ou 18G) à une seringue de 1 mL et prélevez lentement 0,5 mL de Vyjuvek (**Étape 1**). Ne retournez pas le flacon pour retirer la seringue remplie de Vyjuvek.

Sans retirer l'aiguille du flacon, soulevez l'extrémité de l'aiguille au-dessus de la solution de Vyjuvek et débranchez la seringue, en laissant l'aiguille à l'intérieur du bouchon du flacon (**Étape 2**).

Une **poche d'air** peut se former, ce qui est normal.

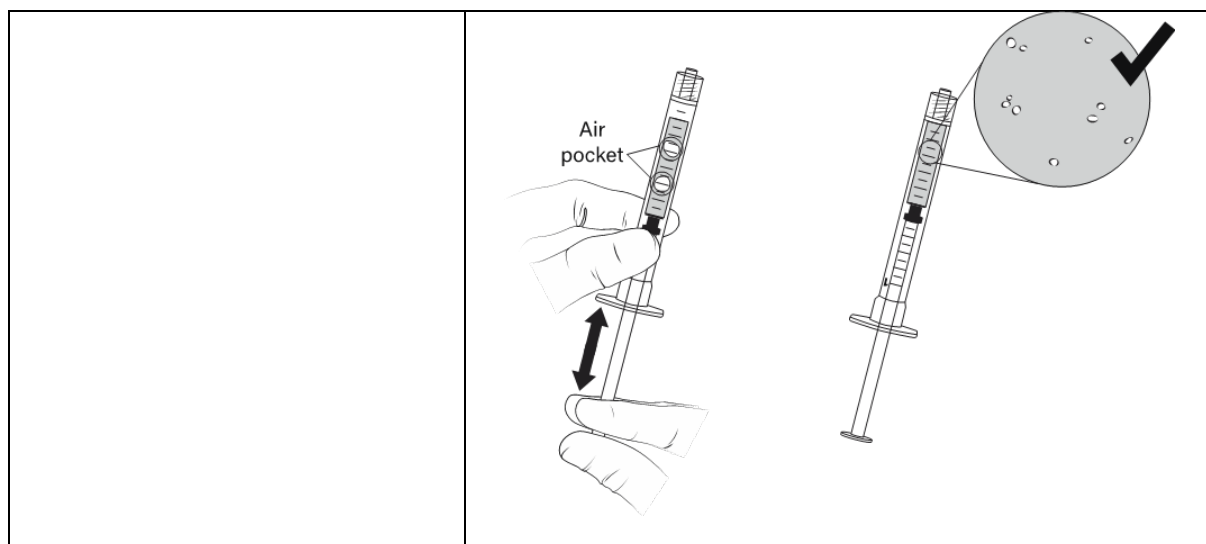


Flacon de Vyjuvek

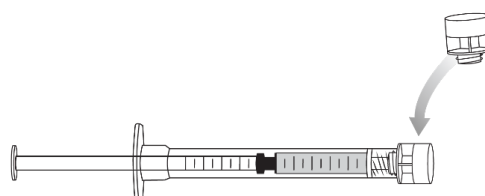
Manipulez doucement le piston vers le haut et vers le bas pour éliminer la poche d'air.

NE TAPOTEZ PAS la seringue pour enlever la poche à air.

Il peut subsister de petites bulles, ce qui est normal.



Rebouchez la seringue et laissez-la de côté.



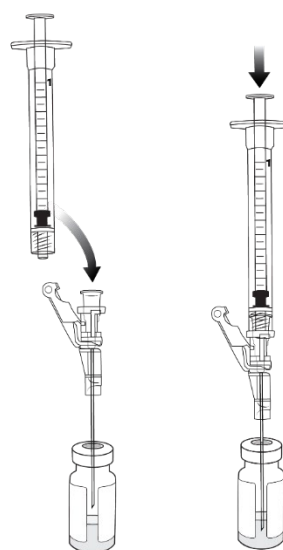
Prenez l'autre seringue de 1 mL et fixez-la à l'aiguille sur le bouchon du flacon de gel. Prélevez 0,5 mL de Vyjuvek, éliminez la poche d'air et bouchez la seringue. Le volume extractible est de 2,0 mL (4×10^9 UFP).

Le cas échéant, répétez l'opération en fonction de la posologie recommandée.

Étiquetez la seringue avec l'identifiant du patient, le nom du produit, le numéro de lot, la date de péremption et les conditions de conservation. Évitez de masquer les marques de la seringue nécessaires à l'administration.

Placez les seringues fermées de Vyjuvek dans un sachet en plastique étanche.

Étiquetez le sachet en plastique avec l'identifiant du patient, le nom du produit, le numéro de



lot, la date de péremption et les conditions de conservation.	
Il ne doit pas être utilisé plus de 2 mL (quatre seringues de 0,5 mL) au cours de la même semaine, car il s'agit de la dose hebdomadaire maximale.	

Placez le sachet en plastique étanche contenant des seringues remplies de Vyjuvek dans un emballage tertiaire isotherme approprié (« emballage extérieur ») afin de maintenir une température de transport comprise entre 2 °C et 8 °C et de le protéger de la lumière.

L'emballage extérieur doit être entièrement fermé pour le transport.

L'emballage extérieur conçu pour le transport des seringues remplies de Vyjuvek préparées, ne sera ouvert que sur le lieu d'administration.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Toutes les surfaces susceptibles d'avoir été en contact avec bérémagène géperpavec doivent être nettoyées et tous les écoulements doivent être désinfectés avec un agent virucide tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou <0,4 % le chlorure d'ammonium à moins de 0,4 %.

En cas d'exposition accidentelle (p. ex. lors d'éclaboussures dans les yeux ou sur les muqueuses), rincez avec de l'eau pendant au moins 5 minutes.

En cas d'exposition d'une peau intacte ou d'une lésion par piqûre d'aiguille, nettoyez soigneusement la zone touchée à l'aide de savon et d'eau et/ou d'un désinfectant.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Désinfectez les bandages après le premier changement de pansement avec un agent virucide, tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à moins de 0,4 %, et éliminez-les dans un sachet en plastique hermétique et distinct dans les déchets ménagers ou conformément aux exigences locales.

Toute seringue ou tout matériau contenant Vyjuvek utilisé ou non utilisé qui pourrait avoir été en contact avec Vyjuvek (p. ex. des aiguilles, des seringues, des gants, etc.) doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour les déchets pharmaceutiques.