1. Bezeichnung der Arzneimittel

BioBag® 50 / BioBag® 100 / BioBag® 200 / BioBag® 300
Larven, lebend (im verschweißten Polyester-Netzbeutel)
Wirkstoff: Lebende Larven von *Lucilia sericata* (Goldfliege) im 1. und 2. Larvenstadium

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

BioBag® 50 enthält mindestens 50 lebende Larven von *Lucilia sericata* (Goldfliege) im 1. und 2. Larvenstadium.
BioBag® 100 enthält mindestens 100 lebende Larven von *Lucilia sericata* (Goldfliege) im 1. und 2. Larvenstadium.
BioBag® 200 enthält mindestens 200 lebende Larven von *Lucilia sericata* (Goldfliege) im 1. und 2. Larvenstadium.
BioBag® 300 enthält mindestens 300 lebende Larven von *Lucilia sericata* (Goldfliege) im 1. und 2. Larvenstadium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Larven, lebend (im verschweißten Polyester-Netzbeutel)

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden, wenn eine instrumental-chirurgische Behandlung nicht erwünscht ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

BioBag® 50/100/200/300 darf nur von erfahrenem medizinischem Fachpersonal angewendet werden.
Vor der Anwendung von BioBag® 50/100/200/300 sollte die Wunde mit einer sterilen Spüllösung gereinigt werden. So können Salbenreste und abgelöstes Gewebe beseitigt werden. Hiernach wird der Wundrand trocken getupft. Aufgrund der Aktivität der Larvenenzyme kann es zu einer Schädigung gesunder Haut kommen. Es wird aus diesem Grund empfohlen, die an die Wunde angrenzende gesunde Haut mit einem geeigneten Schutz (z.B. Barrierecreme) abzudecken.

Danach wird die nötige Anzahl und Größe BioBag® 50/100/200/300 aus dem Röhrchen entnommen und auf die Wunde gelegt. Der gesamte nekrotische Bereich der Wunde sollte von einem bzw. mehreren BioBag® 50/100/200/300 so weit wie möglich bedeckt sein. Es ist darauf zu achten, dass sich die einzelnen Verbände nicht überlagern. Wenn die Wunde vollständig bedeckt ist, wird von einer Dosierung von 5 – 10 Larven pro cm^2 ausgegangen.

BioBag® 50/100/200/300 kann zur Anpassung an unebene Wundoberflächen oder Wundhöhlen gefaltet werden. BioBag® 50/100/200/300 wird dann mit einer mit steriler 0,9%-iger Natriumchloridlösung befeuchteten Gaze bedeckt. Um einen guten Kontakt zur Wundoberfläche sicherzustellen und ein Verrutschen des BioBag® 50/100/200/300 zu verhindern, den BioBag® 50/100/200/300 mit einem nicht okklusiven Verband fixieren. Bei starker Exsudation sollten zusätzliche saugende Auflagen verwendet werden. Alle äußeren Sekundärverbände dürfen nicht okklusiv sein, da die Larven zum Überleben Sauerstoff benötigen. Es ist darauf zu achten, die Sekundärverbände regelmäßig zu prüfen, da auch stark durchnässte Sekundärverbände zu Luftabschluss und dem Ersticken der Larven führen können. Daher wird ein täglicher Wechsel des Sekundärverbandes empfohlen, spätestens jedoch wenn der Verband durch Exsudat durchnässt ist. Bei Bedarf sollte eine Erneuerung des Wundrandschutzes erfolgen. Beim Wechsel des Sekundärverbandes sollten die Larven auf ihren Zustand hin überprüft werden. Bewegung und ein dunkelrotes Exsudat sind Hinweise für eine uneingeschränkte Vitalität der Larven. Dauerhafter direkter Druck kann die Aktivität der Larven negativ beeinflussen. Kurzzeitiger kontrollierter Druck hat sich als unproblematisch erwiesen. BioBag® 50/100/200/300 kann nach Abschluss des Therapiezyklus problemlos aus der Wunde herausgenommen werden.

BioBag® 50/100/200/300 sollte je nach Wundumgebung und Behandlungsfortschritt höchstens vier Tage auf der Wunde verbleiben. Ist die Wunde nach vier Tagen nicht vollständig sauber, kann die Behandlung mit einem oder mehreren frischen BioBag® 50/100/200/300 wiederholt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, sobald die Wunde ausreichend sauber ist oder wenn nach maximal fünf Anwendungen kein Fortschritt erkennbar ist.

4.3 Gegenanzeigen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen BioBag® 50/100/200/300 oder einen der Bestandteile der Arzneimittel dürfen diese nicht angewendet werden.

BioBag® 50/100/200/300 darf nicht auf Wunden mit Blutungsneigung oder in der Nähe von großen Gefäßen verwendet werden, da das Debridement hier zu einer lebensgefährlichen Gefäßruptur führen kann.

BioBag® 50/100/200/300 darf nicht zur Therapie von Wunden verwendet werden, bei denen ein extensives chirurgisches Debridement erforderlich ist.

BioBag® 50/100/200/300 darf nicht auf bzw. in Wunden mit unzureichender Durchblutung appliziert werden.

BioBag® 50/100/200/300 darf nicht in sterilen Körperhöhlen verwendet werden.

BioBag® 50/100/200/300 darf nicht angewendet werden, wenn der Patient an akuten, schnell fortschreitenden oder lebensbedrohlichen Infektionen leidet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Von einer gleichzeitigen Behandlung mit zytostatischen Substanzen, Desinfektionsmitteln, Lokalanästhetika und Hydrogelen wird abgeraten.

Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass besonders anfänglich der Wundschmerz größer sein kann, als unter Standardbehandlung (z.B. mit Hydrogelen).

BioBag® 50/100/200/300 sollte nicht als primäre Therapie von infizierten Knochen und Bändern angewendet werden. Vor Beginn der Larventherapie sollten diese Wunden chirurgisch und/ oder antibiotisch erstversorgt werden.

BioBag® 50/100/200/300 sollte nicht bei Wunden mit Durchblutungsstörungen angewendet werden, wenn diese einen negativen Einfluss auf die Wundheilung haben.

Wundinfektionen mit Pseudomonas, Proteus und E. coli sollten vor Beginn der Behandlung mit BioBag® 50/100/200/300 durch antiseptische

Lösungen oder systemisch gegebene Antiobiotika beseitigt werden.

BioBag® 50/100/200/300 sollte nur ausnahmsweise und unter strenger Aufsicht des behandelnden Arztes in Wunden angewendet werden, die unmittelbar über exponierten Organen liegen oder Zugang zu einer Körperhöhle haben.

BioBag® 50/100/200/300 sollte nur eingeschränkten Zugang zu den tiefliegenden Organen oder Geweben haben, wenn dadurch intakte sterile Körperhöhlen oder wichtige neurovaskuläre Strukturen geschädigt werden können.

Aufgrund der Aktivität der Larvenenzyme kann es zu einer Schädigung gesunder Haut kommen. Es wird aus diesem Grund empfohlen, die an die Wunde angrenzende gesunde Haut mit einem geeigneten Schutz abzudecken (z.B. Barrierecreme).

Eine zu große Menge BioBag® 50/100/200/300, im Zusammenhang mit einem nicht elastischen oder zu fest angelegten Sekundärverband, kann durch ihr Wachstum den Druck auf die Wunde erhöhen und Schmerzen verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit BioBag® 50/100/200/300 durchgeführt.

Eine gleichzeitige Behandlung der Wunde mit zytostatischen Substanzen, Desinfektionsmitteln, Lokalanästhetika und Hydrogelen kann einen negativen Einfluss auf das Wachstum und die Vitalität der Larven haben. Dies kann das Ergebnis der Behandlung negativ beeinflussen. Eine gleichzeitige Behandlung mit den oben genannten Substanzen muss daher vermieden werden.

Desgleichen können Faktoren wie Bestrahlung oder eine verringerte Sauerstoffzufuhr, z.B. verursacht durch einen zu festen oder nicht geeigneten Sekundärverband, zu einer Verminderung des Behandlungserfolgs führen.

Leichte Blutbeimengungen im Wundexsudat werden gelegentlich bei der Behandlung mit BioBag® 50/100/200/300 beobachtet. Für Patienten mit natürlicher oder medikamentenbedingter Koagulopathie und Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, besteht während der Therapie mit BioBag® 50/100/200/300 ein erhöhtes Risiko für das Auftreten starker Blutungen. Eine Larventherapie sollte bei diesen Patienten nicht durchgeführt werden.

Große Mengen an Wundexsudat können die Wirksamkeit der Larven negativ beeinflussen und ihr Wachstum verlangsamen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für BioBag® 50/100/200/300 liegen keine klinischen Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von BioBag® 50/100/200/300 in der Schwangerschaft zu einer Schädigung des ungeborenen Kindes führt oder einen negativen Einfluss auf das Stillen hat.

BioBag® 50/100/200/300 sollte bei Schwangeren und Stillenden nur nach strenger Nutzen- Risiko- Bewertung angewendet werden.

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

Ein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch die Anwendung von BioBag® 50/100/200/300 ist nicht zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100 bis <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
- Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Nebenwirkungen, die bei der Therapie mit Fliegenlarven auftreten können, sind teilweise der wissenschaftlichen Literatur entnommen. Da unterschiedliche Fliegenlarvenarten verwendet wurden, können für BioBag® 50/100/200/300 meist keine exakten Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Nebenwirkungen gemacht werden.
Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen bei der Therapie mit Fliegenlarven selten und haben einen milden Verlauf.

Schmerzen am Applikationsort (sehr häufig):
Die häufigste in der Literatur beschriebene Nebenwirkung umfasst unangenehme Empfindungen an der Applikationsstelle, die von Kribbeln bis zu stechenden Schmerzen reichen und in seltenen Fällen zu einem vorzeitigen Abbruch der Larventherapie führen können. Sie treten vor allem am ersten Tag nach Applikation (24 – 30 Stunden p.a.) auf. Die Patienten können zusätzlich mit Analgetika behandelt werden. Die Schmerzen wurden häufig im Zusammenhang mit Larventherapien an ischämischen Gliedmaßen beobachtet und sie verschwanden, sobald die Larven von der Wunde entfernt wurden.

Blutungen am Applikationsort (häufig):
Häufig wurden Blutungen am Applikationsort beobachtet. Die meisten Blutungen waren geringfügig und in keinem Fall schwerwiegend.

Hautreaktionen und Allergien:
In einigen Fällen wurde von Hautreaktionen berichtet. Diese wurden meist auf den zum Wundrandschutz verwendeten Hydrokolloidverband zurückgeführt.

Die Verdauungsenzyme der Larven können Erytheme oder Cellulitis bei gesunder Haut auslösen. Es wurde über einige Fälle von Urtikaria berichtet. Die beobachteten oberflächlichen Hautschädigungen heilten innerhalb weniger Tage nach Entfernen der Larven wieder ab.

Fieber:
Bei einigen Patienten trat vorübergehendes leichtes Fieber auf, dessen Ursache weitgehend ungeklärt ist.

Begleiterscheinungen:
Unangenehmer Geruch:
In wenigen Fällen wurde über einen unangenehmen Geruch in der Wunde von Patienten während der Larventherapie berichtet. Der unangenehme Geruch ist unabhängig vom Erfolg des Debridements und ist wahrscheinlich auf die Verflüssigung des nekrotischen Materials, gefolgt von der Verdunstung der flüchtigen Stoffe aus dem Zersetzungsprozess, zurückzuführen.

Dem Auftreten des störenden Wundgeruchs kann durch häufiges Wechseln der Gaze und des Verbandsmaterials entgegengewirkt werden.

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 der Arzneimittel. Angehörige der Gesundheitsberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte anzuzeigen:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.
BioBag® 50/100/200/300 haben eine große therapeutische Breite.

Aus allgemeinen Erwägungen heraus ist dennoch Vorsicht bei sehr hohen Dosierungen geboten. Eine zu große Gesamtanzahl von Larven könnte zu einem erhöhten Serum- Ammoniakspiegel führen, der bei Patienten mit Leberinsuffizienz eine Enzephalopathie hervorrufen kann. Bisher wurde jedoch kein Fall von erhöhtem Serum-Ammoniakspiegel oder hepatischer Enzephalopathie bei Patienten, die mit BioBag® 50/100/200/300 behandelt wurden, berichtet.

Als Vorsichtsmaßnahme sollen nicht mehr als maximal 10 BioBag® 300 gleichzeitig an einem Patienten angewendet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe:
Zubereitung zur Behandlung von Wunden und Ulzera
ATC-Code: D03AX32

BioBag® 50/100/200/300 enthält Larven von Lucilia sericata (Goldfliege), die in einem sterilen Verband aus Polyester abgefüllt sind. BioBag® 50/100/200/300 wird zum Debridement von Wunden eingesetzt.

Wunddebridement:

Der Prozess des Wunddebridements ist die Entfernung von abgestorbenem Gewebe, ohne die eine Wundheilung nicht einsetzen kann. Das Debridement des nekrotischen Gewebes durch Fliegenlarven geschieht durch einen als extrakorporale Verdauung bezeichneten enzymatischen Prozess. Die Fliegenlarven produzieren eine Mischung aus proteolytischen Enzymen, die in die Wunde abgegeben werden. Durch diese Enzyme werden totes Gewebe und fibrinöse Beläge verflüssigt. Das vorverdaute Material, einschliesslich Bakterien, wird anschliessend von den Larven in BioBag® 50/100/200/300 als Nahrung aufgenommen. Die mechanische Aktivität der Larven, insbesondere deren Bewegung, unterstützt die enzymatische Aktivität, in dem die Nekrosen besser für die enzymatische Wirkung zugänglich gemacht werden.

In einer dreiarmigen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Multizenterstudie wurden insgesamt 267 Patienten inkludiert, mit LarVE® (Zoobiotic®) und BioBag® (BioMonde®) gegenüber der Kontrolle Hydrogel, Purilon®, Coloplast getestet und ein signifikant schnelleres Debridement gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt (Median 17 vs. 72 Tage, $p<0,001$) – zwischen beiden Larven-Gruppen konnte allerdings kein signifikanter Unterschied bzgl. des o.g. Parameters gezeigt werden.
Ferner wurde festgestellt, dass die Larventherapie (s.u.) signifikant mehr ulcusbezogene Schmerzen zeigte, als die Behandlung mit Hydrogel (bezogen auf den Zeitraum von 24 Stunden vor dem ersten Verbandswechsel, im Mittel doppelt so viele Schmerzen unter Larventherapie / visuelle Analog-Skala 0-15 cm, Larventherapie im Durchschnitt 8,7 cm, Hydrogeltherapie 4,2 cm); eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den gesamten Beobachtungszeitraum ergab sich jedoch nicht.
Auch ließen sich keine Unterschiede in den Therapiegruppen im Hinblick auf „Lebensqualität“, „Reduktion der bakteriellen Besiedlung“ und „Reduktion der Besiedlung mit MRSA“ ableiten.
Bei signifikanter Schmerzbelastung unter Larventherapie konnte in der o.g. Studie zwar eine signifikante Verbesserung der Wundreinigung, jedoch nicht der Wundheilung gegenüber Hydrogel belegt werden.

Proteolytische Enzyme:

Die molekulare Zusammensetzung des Larvensekretes ist komplex. Für das enzymatische Debridement ist eine Reihe von spezifischen und unspezifischen proteolytischen Enzymen verantwortlich. Dabei handelt es sich um Trypsin- und Chymotrypsin-ähnliche sowie kollagenolytische Aktivitäten, die ihr pH-Optimum im durch die Larvensekrete erzeugten pH-Bereich (8-9) haben.

Unterstützung der Neubildung von Gewebe, wie z.B. Granulationsgewebe, zum Wundverschluss

In klinischen Beobachtungen wird den Larven von Lucilia sericata eine aktive Förderung der Bildung von Granulationsgewebe zugeschrieben. Unter den zellulären Komponenten spielen Makrophagen und Fibroblasten bei diesen Vorgängen eine große Rolle. Sie werden mit dem Blut zu den Wunden transportiert und bilden dort u.a. neue extrazelluläre Matrix (ECM). Auf dieser Matrix können dann Keratinozyten, die vom Wundrand oder von Inseln regenerationsfähiger Haut her einwandern, neue Haut bilden.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

BioBag® 50/100/200/300 sind Arzneimittel, deren Wirkstoff aus lebenden Organismen besteht. Pharmakokinetische Studien können nicht durchgeführt werden.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine spezifischen toxikologischen Studien mit BioBag® 50/100/200/300 durchgeführt.
Die Larven in BioBag® 50/100/200/300 sind natürlich vorkommende lebende Organismen mit einem bekannten Sicherheitsprofil. BioBag® 50/100/200/300 wird nur äusserlich und nur über einen kurzen Zeitraum angewendet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isotonische Natriumchloridlösung (zur Feuchthaltung der Larven)

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten bestehen mit Polyhexanid, Lokalanästhetika, Alkohol und Hydrogelen, die Wachstum und

Überleben der Larven in BioBag® 50/100/200/300 negativ beeinflussen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und der äußeren Umhüllung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
BioBag® 50/100/200/300 ist am wirksamsten, wenn es am Tag der Lieferung angewendet wird. Das Produkt darf nicht über 25°C gelagert werden. Nicht einfrieren.
BioBag® 50/100/200/300 muss direkt nach dem Öffnen des sterilen Röhrchens verwendet werden.
BioBag® 50/100/200/300 darf nicht verwendet werden, wenn das Siegel gebrochen ist.
BioBag® 50/100/200/300 darf nicht mehr appliziert werden, wenn die Fliegenlarven braun verfärbt sind und/ oder sich bei Zimmertemperatur nicht bewegen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

BioBag® 50: 1 Polyester-Netzbeutel (25x40 mm), verpackt in einem sterilen 50 ml Kunststoffröhrchen enthält mindestens 50 lebende Larven von Lucilia sericata (Goldfliege) im 1. und 2. Larvenstadium

BioBag® 100: 1 Polyester-Netzbeutel (40x50 mm), verpackt in einem sterilen 50 ml Kunststoffröhrchen enthält mindestens 100 lebende Larven von Lucilia sericata (Goldfliege) im 1. und 2. Larvenstadium

BioBag® 200: 1 Polyester-Netzbeutel (50x60 mm), verpackt in einem sterilen 50 ml Kunststoffröhrchen enthält mindestens 200 lebende Larven von Lucilia sericata (Goldfliege) im 1. und 2. Larvenstadium

BioBag® 300: 1 Polyester-Netzbeutel (60x120 mm), verpackt in einem sterilen 50 ml Kunststoffröhrchen enthält mindestens 300 lebende Larven von Lucilia sericata (Goldfliege) im 1. und 2. Larvenstadium

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

BioBag®, Abdeckung und Verbandmaterial werden nach der Anwendung vom medizinischen Fachpersonal entsorgt.

Die verwendeten Larven können mehrere Krankheitserreger tragen und sollten als biologischer Abfall angesehen und nach hiesigen Verfahren entsorgt werden. Wenn diese nach Gebrauch intakt sind, werfen Sie den BioBag® und alle Sekundärverbände direkt in den Klinikabfall. Wenn bei der visuellen Betrachtung Löcher oder Risse im äußeren BioBag®-Netz beobachtet werden, packen Sie den gebrauchten BioBag® in einen versiegelbares Gefäß, wie einen Müllbehälter, und verschließen Sie diesen bevor Sie ihn in den Klinikabfall werfen.

7. Inhaber der Zulassung

BioMonde GmbH
Kiebitzhörn 33–35
D-22885 Barsbüttel
Tel: +49 (0) 40 67 10 57 0
Fax: +49 (0) 40 67 10 57 10
E-Mail: info@biomonde.de

8. Zulassungsnummer(n)

BioBag® 50: 74483.00.00
BioBag® 100: 74484.00.00
BioBag® 200: 74485.00.00
BioBag® 300: 74486.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen / Verlängerung der Zulassungen

10. Februar 2014

10. Stand der Information

Februar 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig