

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Episalvan Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält: 100 mg Extrakt (als gereinigter Trockenextrakt aus Birkenrinde von *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh sowie von Hybriden beider Spezies (äquivalent zu 0,5-1,0 g Birkenrinde), entsprechend 72-88 mg Betulin.

Extraktionsmittel: n-Heptan

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel.

Farblos bis leicht gelblich, opaleszierend.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von oberflächlichen Hautwunden (Epidermis und obere Dermis) und Verbrennungswunden der Haut vom Grad IIa bei Erwachsenen. Zu den Arten der untersuchten Wunden, siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Gel sollte in einer Dicke von etwa 1 mm auf die Wundoberfläche aufgetragen und mit einem sterilen Wundverband abgedeckt werden. Das Gel sollte bis zu 4 Wochen lang bei jedem Verbandwechsel erneut aufgetragen werden, bis die Wunde verheilt ist (siehe Abschnitt 4.4 „Wundgröße“ und „Dauer der Anwendung“).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden keine speziellen Studien mit Episalvan durchgeführt. Für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind weder Dosisanpassungen noch besondere Maßnahmen vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Episalvan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Auftragen auf die Haut.

Bei frischen Wunden sollte vor dem Auftragen von Episalvan die Blutung gestillt worden sein. Falls erforderlich sollten (unfallbedingte) Wunden vor dem Auftragen von Episalvan unter Anwendung von Standardverfahren, z. B. mit einer antiseptischen Wundspüllösung, gereinigt werden.

Die Einmal-Tube Episalvan ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wundinfektion

Episalvan Gel ist steril. Eine Wundinfektion ist jedoch eine erhebliche und ernste Komplikation, die während der Wundheilung auftreten kann. Es wird empfohlen, im Fall einer Infektion die Behandlung mit Episalvan nicht fortzusetzen. Zusätzliche Standardbehandlungen können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Wundgröße

Bei klinischen Studien betrug die mittlere Größe der mit Episalvan behandelten Wunden an Spalthautentnahmestellen 40,7 cm² (Bereich 8-300 cm²). Bei der Studie zu Verbrennungen des Grades 2a betrug die mittlere Größe der mit Episalvan behandelten Wunden 108 cm² (Bereich 23-395 cm²).

Dauer der Anwendung

Für die klinische Anwendung von Episalvan über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen liegen keine Informationen vor.

Verbrennungen zweiten Grades

Es ist eine wiederholte kritische Beurteilung der Tiefe der Verbrennung und des Heilungsfortschritts erforderlich. Wunden, bei denen abzusehen ist, dass sie innerhalb eines akzeptablen Zeitraums nicht heilen werden, müssen u. U. chirurgisch versorgt werden (z. B. durch Spalthauttransplantation), um das Risiko der Bildung hypertropher Narben zu reduzieren.

Sonstige Wundarten

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Episalvan bei der Behandlung chronischer Wunden wie diabetische Fußulzera, venöse Beinulzera oder Wunden von Patienten mit Epidermolysis bullosa vor.

Birkenpollenallergie

Die Anwendung von Episalvan bei Personen mit Birkenpollenallergie ist sicher, da die entsprechenden Allergene nicht in Episalvan enthalten sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da die systemische Exposition mit Episalvan nach dem Auftragen auf die Haut zu

vernachlässigen ist, sind keine Wechselwirkungen mit systemischen Behandlungen zu erwarten. Wechselwirkungen mit topischen Arzneimitteln sind in klinischen Studien nicht untersucht worden. Andere topische Arzneimittel und Episalvan sollten nicht gleichzeitig, sondern nacheinander oder alternativ angewendet werden, je nach klinischer Notwendigkeit.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Studien mit schwangeren Frauen wurden nicht durchgeführt.

Da die systemische Exposition durch Episalvan zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen, dass während einer Schwangerschaft keine Wirkungen auftreten. Episalvan kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Episalvan in die Muttermilch übergeht.

Es wird angenommen, dass Episalvan keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Exposition der stillenden Frau durch Episalvan vernachlässigbar ist. Episalvan kann während der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, die Behandlung erfolgt im Brustbereich.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt. Da die systemische Exposition durch Episalvan zu vernachlässigen ist, sind keine Auswirkungen auf die menschliche Fertilität zu erwarten.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Wundkomplikationen (bei 2,9 % der Patienten), Hautschmerzen (2,5 %) und Pruritus (1,3 %). Bei den Nebenwirkungen handelte es sich ausschließlich um Reaktionen an der Anwendungsstelle. Nebenwirkungen im Sinne von Wundkomplikationen, wie z. B. Wundinfektionen und Wundnekrosen, sind Heilungsstörungen von Hautwunden und können schwerwiegend sein (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Bei klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Wundinfektion
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautschmerzen	Dermatitis
	Pruritus	juckender Ausschlag
		Purpura
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Wundkomplikationen*	

*Wundkomplikationen umfassen verschieden Arten von lokalen Komplikationen wie Komplikationen nach dem Eingriff, Wundnekrose, Wundsekretion, Heilungsstörungen oder Entzündungen der Wunde.

Darüber hinaus gibt es in der Literatur einen Fallbericht über Kontaktdermatitis, die bei einem Patienten nach längerer topischer Anwendung eines Kosmetikproduktes auftrat, das Birkenrindenextrakt enthielt.

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

Eine Überdosierung von Episalvan ist unwahrscheinlich: Bei Patienten mit Wunden einer Größe von >300 cm², die wiederholt mit Episalvan behandelt wurden, ließ sich kein Betulin im Plasma nachweisen.

Zur versehentlichen Einnahme von Episalvan liegen keine Daten vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zubereitung zur Behandlung von Wunden und Ulcera, ATC-Code: D03AX13.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Der Wirkstoff beschleunigte in einem Wound-Scratch-Assay mit primären humanen Keratinozyten *in vitro* in einer Dosierung von 1 µg/ml und bei einem porcinen *ex-vivo*-Wundheilungsmodell in einer Dosierung von 10 µg/ml die Re-Epithelisierung. Der

genaue Wirkmechanismus des Wirkstoffs auf die Wundheilung beim Menschen ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Episalvan bei der Behandlung von Hautwunden wurden 3 klinische Phase-III-Studien durchgeführt. In zwei Studien wurden bei insgesamt 219 Patienten Wunden an Spalthautentnahmestellen für Hauttransplantate untersucht (ITT: N = 217), in einer weiteren Studie wurden an 61 Patienten Verbrennungen des Grades 2a untersucht (ITT: N = 57). Patienten mit tieferen Verbrennungswunden (Grad 2b) wurden nicht eingeschlossen.

Die 219 Patienten mit Wunden an Spalthautentnahmestellen für Hauttransplantationen waren im Mittel 53 Jahre alt, die mittlere Wundgröße an der Entnahmestelle lag bei 81,5 cm². In der Studie an den 61 Patienten mit Verbrennungswunden betrug die mittlere Wundgröße 216 cm². Der gesamte durch die Verbrennung verletzte Hautbereich war bei diesen Patienten größer und umfasste 5,8 % der gesamten Körperoberfläche.

Bei den Phase-III-Studien handelte es sich um multizentrische, prospektive, randomisierte, verblindet ausgewertete und intraindividuell kontrollierte Studien. Das Zielwundareal jedes Patienten wurde in zwei Behandlungsbereiche mit etwa gleicher Größe aufgeteilt. Die Zuordnung der Behandlung zu den beiden Wundhälften (distal bzw. proximal) erfolgte durch Randomisierung. (Bei der Verbrennungsstudie durften zwei ähnliche Wunden verwendet werden). In den Studien an Spalthautentnahmestellen für Hauttransplantationen wurde Episalvan mit anschließendem Wundverband auf die eine Hälfte des Wundareals aufgetragen, und als Kontrolle wurde dieselbe Art des nichthaftenden Wundverbands alleine auf die andere Hälfte des Wundareals aufgetragen. In der Studie an Verbrennungswunden des Grades 2a wurden ein Octenidin enthaltendes antiseptisches Wundgel und Fettgaze als Kontrolle verwendet. Die Anwendung erfolgte jeweils beim Verbandwechsel an jedem dritten bis vierten Tag bis zum vollständigen Wundverschluss, und zwar über bis zu 28 Tage bei den Studien an den Spalthautentnahmestellen für Hauttransplantationen und über bis zu 21 Tage bei der Studie an den Verbrennungswunden des Grades 2a. Für die verblindete Auswertung wurden bei jedem Termin Fotografien angefertigt.

Der primäre Endpunkt der beiden Studien an den Spalthautentnahmestellen für Hauttransplantationen war der intraindividuelle Unterschied der Zeit bis zum Wundverschluss (mindestens 95 % Epithelisierung) gemäß der verblindeten Auswertung der Fotografien. Die mediane Zeit bis zum Wundverschluss betrug 14 Tage. Die mit Episalvan behandelten Wundhälften heilten schneller als die nach Behandlungsstandard versorgten Wundhälften (im Mittel um 1,1 Tage entsprechend den primären Endpunkten, $p < 0,0001$, zweiseitiger gepaarter t-Test).

**Tabelle 2: Überblick über die Wirksamkeitsergebnisse: Intraindividuelle
Unterschied der Zeit bis zum Wundverschluss**

Mittlerer intraindividuelle Unterschied der Zeit bis zum Wundverschluss (95 % Epithelisierung)	Studien zu Wunden an Spalthautentnahmestellen (gemeinsame Auswertung)	Studie an Verbrennungswunden des Grades 2a
	N = 217	N = 57
Untersucher-verblindete Auswertung von Fotografien (verblindete Betrachtung), mittlere Bewertung durch Experten		
primäre verblindete Auswertung / sehr konservative Berechnung (primärer Endpunkt bei Studien zu Spalthautentnahmestellen)	-1,1 Tage (KI: -1,5, -0,7) schnellerer Wundverschluss mit Episalvan, $p < 0,0001^a$	-1,0 Tage (KI: -1,4, -0,6) schnellerer Wundverschluss mit Episalvan, $p < 0,0001^a$

^aBasierend auf zweiseitigem t-Test
Intention-to-treat-(ITT-)Datensatz.

„Primäre“ bzw. „sekundäre“ verblindete Auswertung: Bei der primären verblindeten Auswertung wurde eine strenge Qualitätsprüfung durchgeführt, um die Verblindung der Untersucher sicherzustellen. Infolgedessen wurde eine erhebliche Anzahl von Fotografien wegen sichtbarer Gefrickstände ausgeschlossen und bei der primären verblindeten Auswertung nicht vorgelegt. Bei der sekundären verblindeten Auswertung wurden den verblindeten Untersuchern alle Fotografien vorgelegt.

„Sehr konservative Berechnung“ bedeutet, dass die erste Beobachtung eines Wundverschlusses als Zeitpunkt des Wundverschlusses gewertet wurde. Der Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Wundverschluss wurde bei Fotoserien, die als „nicht auswertbar“ beurteilt wurden, auf 0 gesetzt. Wenn bei einer Fotoserie für eine Wundhälfte kein Wundverschluss zu beobachten war, wurde angenommen, dass er einen Tag nach Aufnahme der letzten Fotografie erfolgte.

Die „weniger konservative Berechnung“ weicht von der „sehr konservativen Berechnung“ in einem Punkt ab: Wenn bei einer Fotoserie für eine Wundhälfte kein Wundverschluss zu beobachten war, wurde angenommen, dass er nicht einen Tag, sondern etwa 3 Tage später erfolgte (das mittlere Intervall zwischen den Zeitpunkten des Verbandwechsels in den Studien).

KI: KI: 95%-Konfidenzintervall; MTWDC: mittlerer Zeitraum zwischen den Verbandwechseln; N: Anzahl der Patienten im Analysedatensatz

Der primäre Endpunkt bei der Studie an Verbrennungswunden des Grades 2a war der Prozentsatz der Patienten mit früherer Heilung (mindestens 95 % Epithelisierung) gemäß der verblindeten Auswertung der Fotografien. Die mediane Zeit bis zum Wundverschluss betrug 7,3 Tage. Unter den Patienten, die hinsichtlich der Wundheilung einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen aufwiesen (N = 35), war der Prozentsatz mit schnellerer Wundheilung (primärer Endpunkt) bei der mit Episalvan behandelten Wundhälfte (85,7 % [95%-KI: 69,7 %, 95,2 %]) höher als der mit schnellerer Heilung bei der nach Behandlungsstandard versorgten Wundhälfte (14,3 % [95%-KI: 4,8 %, 30,3 %]) ($p < 0,0001$, Binomialtest).

Bei den Nachbeobachtungsterminen 3 Monate und 12 Monate nach dem Tag der Operation bzw. der Verbrennungsverletzung wurden die beiden Wundhälften hinsichtlich Pigmentierung, Rötung, Textur und Haarwuchs der regenerierten Epidermis bei der Mehrzahl der Patienten als gleich befunden. Bei einer Untergruppe von Patienten ergab die verblindete Fotoauswertung bessere Resultate der Episalvan-behandelten im Vergleich zu den nach Behandlungsstandard versorgten Wundhälften hinsichtlich Pigmentierung, Rötung und Textur der früheren Wundareale.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Episalvan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zur Behandlung von

Hautverletzungen in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Episalvan Gel wird topisch auf Hautwunden aufgetragen und schlecht resorbiert. Gestützt auf Daten aus drei klinischen Studien an insgesamt 280 Patienten, führte die Anwendung von Episalvan Gel bei offenen Wunden zu einem Betulin-Plasmaspiegel, der nicht höher lag als der natürliche Hintergrundspiegel, der z. B. durch die Ernährung verursacht wird.

Da bei Patienten kein biologisch relevanter Betulin-Spiegel nachzuweisen war, wurden keine weiteren Studien zur Verteilung, Biotransformation und Elimination durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, lokaler Verträglichkeit und Fototoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Toxizität bei wiederholter Gabe und die lokale Verträglichkeit wurden bis zu 4 Wochen lang untersucht. Toxizitätsstudien mit einer Dauer von mehr als 4 Wochen wurden nicht durchgeführt. Der Wirkstoff war bei *In-vitro*-Tests nicht genotoxisch.

Untersuchungen zur Karzinogenität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Sonnenblumenöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Einmal geöffnet, sollte das Gel unverzüglich angewendet und nach der Anwendung entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, faltbare Aluminiumtube, innen mit Epoxy-Phenolharz beschichtet und mit einer Dichtungsmasse im Falz. Die Tuben sind mit einer manipulations sicheren Aluminiummembran versehen und mit einer weißen Polypropylen-Schraubkappe verschlossen. Die Tube ist in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgröße: 1 Tube mit 23,4 g Gel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amryt GmbH
Streiflingsweg 11
75223 Niefern-Öschelbronn
Deutschland
Tel. +49 (0)7233 9749 - 0
Fax +49 (0)7233 9749 - 210
E-Mail: info.de@amrytpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1069/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. **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, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

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

Amryt GmbH
Streiflingsweg 11
75223 Niefern-Öschelbronn
DEUTSCHLAND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL und TUBE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Episalvan Gel
Birkenrindenextrakt

2. WIRKSTOFF(E)

1 g Gel enthält: 100 mg Extrakt (als gereinigter Trockenextrakt) aus Birkenrinde von *Betula pendula* und *Betula pubescens*, entsprechend 72-88 mg Betulin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: raffiniertes Sonnenblumenöl.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Gel
23,4 g

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Anwendung auf der Haut.
Packungsbeilage beachten.
Nur zum einmaligen Gebrauch. Nach Gebrauch entsorgen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 30 °C lagern.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amryt GmbH
Streiflingsweg 11
75223 Niefern-Öschelbronn
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1069/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Episalvan Gel

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN
LESBARES FORMAT**

PC
SN
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Episalvan Gel Birkenrindenextrakt

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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- 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 Episalvan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Episalvan beachten?
3. Wie ist Episalvan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Episalvan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Episalvan und wofür wird es angewendet?

Episalvan ist ein pflanzliches Arzneimittel, das Trockenextrakt aus Birkenrinde enthält.

Es wird bei Erwachsenen zur Behandlung von Hautwunden angewendet, die z. B. durch Verbrennungen des Grades 2a oder bei der chirurgischen Entnahme von Haut für die Hauttransplantation entstehen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Episalvan bei der Behandlung chronischer Wunden wie z. B. von diabetischen Fußgeschwüren oder venösen Beinschwüren vor.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Episalvan beachten?

Episalvan darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Birkenrinde 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 Episalvan anwenden.

Da Episalvan keine Birkenpollen enthält, kann es von Personen mit Birkenpollenallergie angewendet werden.

Wundinfektionen sind eine ernste Komplikation, die während des Heilungsprozesses auftreten kann.

Mögliche Anzeichen für eine Wundinfektion sind gelbe oder grünliche Flüssigkeitsabsonderungen aus der Wunde (Eiter) oder Rötung, Erwärmung, Schwellung oder zunehmende Schmerzhaftigkeit der Haut um die Wunde herum.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da zur Anwendung von Episalvan bei diesen Patienten keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Anwendung von Episalvan zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wenn bei Ihrer Wunde eine Infektion vorliegt, ist u. U. eine zusätzliche Behandlung erforderlich.

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

Es wurden keine Studien zum Nachweis von Wechselwirkungen von Episalvan mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da jedoch die in den Körper aufgenommene Menge an Episalvan äußerst gering ist, wird erwartet, dass Episalvan keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zeigt.

Zu den möglichen Wechselwirkungen zwischen Episalvan und anderen auf die Haut aufgetragenen Arzneimitteln liegen keine Daten vor. Tragen Sie keine anderen Arzneimittel gleichzeitig mit Episalvan auf den Hautwundenbereich auf.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Es wurden keine Studien zu den Wirkungen von Episalvan mit schwangeren Frauen durchgeführt. Da jedoch nur äußerst geringe Mengen dieses Arzneimittels vom Körper aufgenommen werden, ist das Risiko für das ungeborene Kind zu vernachlässigen. Episalvan kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Episalvan in die Muttermilch übergeht. Da jedoch nur äußerst geringe Mengen dieses Arzneimittels vom Körper aufgenommen werden, ist das Risiko für das Baby zu vernachlässigen. Episalvan kann während der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, die Behandlung erfolgt im Brustbereich.

Die Wirkung von Episalvan auf die Fortpflanzungsfähigkeit wurde nicht untersucht. Da jedoch nur äußerst geringe Mengen dieses Arzneimittels vom Körper aufgenommen werden, ist nicht zu erwarten, dass es Auswirkungen auf Ihre Fortpflanzungsfähigkeit hat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen werden durch dieses Arzneimittel nicht beeinträchtigt.

3. Wie ist Episalvan anzuwenden?

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.

Art der Anwendung

- Falls nötig sollte die Wunde vor der Anwendung von Episalvan mit einer geeigneten antiseptischen Lösung gereinigt werden.
- Episalvan sollte in einer Dicke von etwa 1 mm auf die Wundoberfläche aufgetragen und mit einem sterilen Wundverband abgedeckt werden.
- Tragen Sie das Gel bei jedem Verbandwechsel erneut auf, bis die Wunde verheilt ist.

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal teilt Ihnen mit, wie lange Sie das Gel anwenden sollten. Episalvan sollte angewendet werden, bis die Wunde verheilt ist oder bis zu 4 Wochen lang.

Für die langfristige Anwendung von Episalvan über mehr als 4 Wochen liegen keine Erfahrungen vor.

Wenn Sie eine größere Menge von Episalvan angewendet haben, als Sie sollten

Episalvan wird auf die Haut aufgetragen und die Aufnahme in den Körper ist minimal. Dies macht eine Überdosierung sehr unwahrscheinlich, selbst wenn das Gel über lange Zeiträume angewendet und auf größere Hautpartien aufgetragen wird.

Wenn Sie die Anwendung von Episalvan vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenden Sie Episalvan beim nächsten geplanten Verbandwechsel an und fahren Sie wie verordnet fort.

Wenn Sie die Anwendung von Episalvan abbrechen

Episalvan sollte nach Anweisung des Arztes oder des medizinischen Fachpersonals angewendet werden. Brechen Sie die Anwendung nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen. Wenn Ihre Wunde im Laufe der Zeit keine Anzeichen einer Besserung zeigt, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

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.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Nebenwirkungen bemerken, einschließlich der nachfolgend aufgelisteten.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind:

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Störungen des Wundheilungsprozesses
- Hautschmerzen
- Jucken

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören:

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Wundinfektion
- allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Hautreizung (Dermatitis)
- juckender Hautausschlag
- rot gefärbter Hautausschlag
- Schmerzen

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 Episalvan aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Unter 30 °C lagern.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und der Tube nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt und sollte, einmal geöffnet, sofort verbraucht werden. Entsorgen Sie die Tube nach dem ersten Gebrauch.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Episalvan enthält

Der Wirkstoff ist ein Trockenextrakt aus Birkenrinde.

1 g Gel enthält: 100 mg Extrakt (als gereinigter Trockenextrakt) aus Birkenrinde von *Betula pendula*, *Betula pubescens* sowie von Hybriden beider Spezies (äquivalent zu 0,5-1,0 g Birkenrinde), entsprechend 72-88 mg Betulin.

Extraktionsmittel: n-Heptan

Der sonstige Bestandteil ist raffiniertes Sonnenblumenöl.

Wie Episalvan aussieht und Inhalt der Packung

Episalvan ist ein farbloses bis leicht gelbliches, opaleszierendes Gel.

Episalvan Gel ist in einer weißen, faltbaren Aluminiumtube verpackt. Die Tuben sind mit einer manipulationssicheren Aluminiummembran versehen und mit einer weißen Polypropylen-Schraubkappe verschlossen.

Die Tube ist in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgröße: 1 Tube mit 23,4 g Gel.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Amryt GmbH
Streiflingsweg 11
75223 Niefern-Öschelbronn
Deutschland
Tel. +49 (0)7233 9749 - 0
Fax +49 (0)7233 9749 - 210
E-Mail: info.de@amrytpharma.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG IV

GRÜNDE FÜR EINE ZUSÄTZLICHE VERLÄNGERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gründe für eine zusätzliche Verlängerung

Auf Grundlage der seit der Erteilung der Zulassung verfügbaren Daten ist der CHMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Episalvan weiterhin positiv bleibt, dessen Sicherheitsprofil aber aus folgenden Gründen eingeschränkt ist:

Für Episalvan sind nur wenige Sicherheitsinformationen verfügbar, da aufgrund des eingeschränkten Absatzes des Arzneimittels nur eingeschränkte Daten zur Exposition vorliegen. Seit dem DLP ist Episalvan lediglich in einem EU-Staat erhältlich.

Episalvan ist bisher in keinem weiteren EU-Staat kommerziell erhältlich oder wird dort vermarktet, weshalb derzeit keine Daten nach der Zulassung verfügbar sind. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Anwendung nach der Zulassung bei besonderen Patientengruppen vor, da seit Vergabe der Zulassung bislang keine Nichtinterventionsstudien, einschließlich Marktstudien und Register, zu Episalvan durchgeführt wurden.

Deshalb kommt auf Grundlage des eingeschränkten Sicherheitsprofils von Episalvan der CHMP zu dem Schluss, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in 5 Jahren einen zusätzlichen Verlängerungsantrag einzureichen hat.

Arzneimittel nicht länger zugelassen