

▼ 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

NexoBrid 2 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels
 NexoBrid 5 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

NexoBrid 2 g
 Eine Durchstechflasche enthält 2 g Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain; nach dem Mischen entspricht dies 0,09 g/g Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain (bzw. 2 g/22 g Gel).

NexoBrid 5 g
 Eine Durchstechflasche enthält 5 g Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain; nach dem Mischen entspricht dies 0,09 g/g Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain (bzw. 5 g/55 g Gel).

Die proteolytischen Enzyme sind eine Mischung von Enzymen aus dem Stamm von *Ananas comosus* (Ananas-Pflanze).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels. Das Pulver ist gebrochen weiß bis leicht hellbraun. Das Gel ist durchsichtig und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NexoBrid wird angewendet zur Entfernung des Verbrennungsschorfs (Eschar) bei Erwachsenen mit tiefen thermischen Verletzungen (Grad IIb–III; „deep partial“ und „full thickness“).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

NexoBrid soll ausschließlich durch geschultes medizinisches Fachpersonal in speziellen Verbrennungszentren angewendet werden.

Dosierung

NexoBrid 2 g
 2 g NexoBrid-Pulver in 20 g Gel werden auf Brandwunden einer Fläche von 100 cm² aufgetragen.

NexoBrid 5 g
 5 g NexoBrid-Pulver in 50 g Gel werden auf Brandwunden einer Fläche von 250 cm² aufgetragen.

NexoBrid soll nicht auf mehr als 15% der Gesamtkörperoberfläche (TBSA) aufgetragen werden (siehe auch Abschnitt 4.4, Koagulopathie).

NexoBrid soll für eine Dauer von 4 Stunden auf der Brandwunde belassen werden. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von NexoBrid auf Bereichen vor, von denen sich Verbrennungsschorf nach der ersten Anwendung nicht abgelöst hat. Eine zweite und nachfolgende Applikationen werden nicht empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es liegen keine Daten zur Anwendung von NexoBrid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen keine Daten zur Anwendung von NexoBrid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Ältere Patienten

Die Erfahrung mit NexoBrid bei älteren Patienten (>65 Jahre) ist begrenzt. Bei der Nutzen-/Risiko-Bewertung ist zu beachten, dass bei älteren Patienten häufiger Begleiterkrankungen oder eine begleitende Behandlung mit anderen Arzneimitteln vorliegen. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NexoBrid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

NexoBrid ist nicht für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren bestimmt.

Art der Anwendung

Anwendung auf der Haut.

Vor der Anwendung muss das Pulver mit dem Gel vermischt werden, um ein homogenes Gel herzustellen.

NexoBrid soll auf einen sauberen, keratinfreien (vorherige Entfernung von Blasen) und feuchten Wundbereich aufgetragen werden.

Vor der Applikation von NexoBrid müssen andere auf der Wunde befindliche topische Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) entfernt werden, und die Wunde muss gereinigt werden.

Für Hinweise zur Herstellung von NexoBrid-Gel siehe Abschnitt 6.6.

Vorbereitung des Patienten und der Wunde

Die mit NexoBrid behandelte Wundfläche darf insgesamt nicht mehr als 15% der TBSA betragen (siehe auch Abschnitt 4.4, Koagulopathie).

- Es muss eine Analgesie erfolgen, wie sie bei großen Verbandswechseln üblich ist. Diese sollte mindestens 15 Minuten vor Applikation von NexoBrid beginnen.
- Die Wunde muss gründlich gereinigt und die oberflächliche Keratinschicht oder Blasen müssen vom Wundbereich entfernt werden, da Keratin den direkten Kontakt zwischen dem Verbrennungsschorf und NexoBrid und damit die Eschar-Entfernung durch NexoBrid verhindert.

- Für die Dauer von 2 Stunden muss eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt werden.
- Vor der Applikation von NexoBrid sind topisch applizierte Antiseptika zu entfernen. Reste von antibakteriellen Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid beeinflussen und die Wirksamkeit beeinträchtigen.
- Der Bereich, von dem der Verbrennungsschorf abgelöst werden soll, muss mit einer haftenden sterilen Paraffin-Salbe (adhäsive Barriere) umrandet werden. Tragen Sie die Salbe hierzu einige Zentimeter außerhalb des zu behandelnden Bereichs auf (mit Hilfe eines Spenders). Die Paraffin-Schicht darf nicht in Kontakt mit dem zu behandelnden Bereich kommen, um zu verhindern, dass sie den Verbrennungsschorf bedeckt und dadurch den direkten Kontakt zwischen dem Schorf und NexoBrid verhindern würde. Um eine mögliche Reizung abgeschürfter Hautbereiche durch versehentlichen Kontakt mit NexoBrid zu vermeiden, können solche Bereiche mit einer Schicht steriler Fettsalbe geschützt werden.
- Die Brandwunde muss mit steriler isotonischer Natriumchloridlösung [9 mg/ml (0,9 %)] besprüht und während der Applikation von NexoBrid feucht gehalten werden.

Applikation von NexoBrid

- NexoBrid muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Einnischen des Pulvers in das Gel auf die befeuchtete Verbrennungswunde aufgetragen werden, in einer Schicht von 1,5 bis 3 Millimetern Dicke.
- Anschließend muss die Wunde mit einem sterilen okklusiven Folienverband abgedeckt werden, der an der sterilen Paraffin-Salbe anhaftet, die wie oben beschrieben aufgetragen wurde (siehe *Vorbereitung des Patienten und der Wunde*). Das NexoBrid-Gel muss den gesamten Okklusivverband ausfüllen. Achten Sie besonders darauf, dass keine Luft unter dem Okklusivverband verbleibt. Indem Sie den Okklusivverband an den Kontaktstellen mit der adhäsiven Barriere leicht andrücken, stellen Sie sicher, dass der okklusive Folienverband und die sterile Paraffin-Salbe aneinander haften und NexoBrid vollständig auf dem behandelten Bereich verbleibt.
- Die Wunde mit dem Folienverband muss mit einem lockeren, dicken und bauschigen Verband bedeckt werden, der durch eine Binde fixiert wird.
- Der Verband muss für 4 Stunden auf der Wunde verbleiben.

Entfernen von NexoBrid

- Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie erhalten.
- Nach 4-stündigem Einwirken von NexoBrid ist der Okklusivverband mit aseptischer Technik abzunehmen.
- Die Paraffin-Salbe ist mit einem sterilen stumpfen Instrument (z. B. einem Zungenspatel) zu entfernen.
- Der aufgelöste Verbrennungsschorf muss mit einem sterilen stumpfen Instrument von der Wunde entfernt werden.

NexoBrid 2 g/5 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels

- Danach muss die Wunde zunächst gründlich mit einem großen Stück trockenen sterilen Verbandsmull oder einem Tuch und anschließend mit in steriler isotonischer Natriumchloridlösung [9 mg/ml (0,9 %)] getränktem sterilem Verbandsmull/Tuch abgewischt werden. Der behandelte Bereich muss so lange abgerieben werden, bis eine rosa Oberfläche mit punktförmigen Blutungen oder weißliches Gewebe zu sehen ist. Durch das Reiben lässt sich anhaftender nicht aufgelöster Verbrennungsschorf in Bereichen, in denen er verblieben ist, nicht entfernen.
- Anschließend muss für weitere 2 Stunden eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt werden.

Wundversorgung nach dem Debridement

- Die Wundfläche muss sofort nach dem Debridement mit einem vorübergehenden oder permanenten Hautersatz gedeckt oder mit einem Verband bedeckt werden, um eine Austrocknung und/oder die Bildung von Pseudoschorf („Pseudoeschar“) und/oder Infektionen zu vermeiden.
- Vor der vorübergehenden oder permanenten Deckung mit Hautersatz, muss ein durchtränkter „Wet-to-dry“-Verband auf die frisch debridierte Wundfläche aufgelegt werden.
- Vor Aufbringen des Transplantats oder primären Verbandes muss das debridierte Wundbett gesäubert und angefrischt werden, z. B. durch Bürsten oder Abschaben, um ein Anhaften zu ermöglichen.
- Wundbereiche mit tiefer oder drittgradiger Verbrennung („full thickness“) sollen so früh wie möglich nach dem NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden. Ebenso ist bei tief-dermalen Wunden („deep partial thickness“, Grad IIb) zu erwägen, diese bald nach dem NexoBrid-Debridement mit einem permanenten Hautersatz (z. B. autologes Hauttransplantat) zu versorgen. Siehe Abschnitt 4.4.

Jede NexoBrid-Durchstechflasche, das Gel bzw. das rekonstituierte Gel dürfen jeweils nur für ein und denselben Patienten verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ananas oder Papain (siehe auch Abschnitt 4.4) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain wird von den Wundflächen in den systemischen Kreislauf resorbiert (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von NexoBrid wird nicht empfohlen bei:

- penetrierenden Brandwunden, bei denen es während des Debridements zu einer Exposition von körperfremden Materialien (z. B. Implantate, Schrittmacher oder Shunts) und/oder von lebenswichtigen

Strukturen (z. B. größere Gefäße, Augen) kommt oder kommen könnte,

- chemischen Brandwunden,
- mit radioaktiven oder anderen Gefahrstoffen kontaminierten Wunden, um unvorhersehbare Reaktionen mit NexoBrid und ein erhöhtes Risiko einer Ausbreitung der gesundheitsschädlichen Substanz zu verhindern.

Anwendung bei Patienten mit kardiopulmonaler oder pulmonaler Erkrankung

NexoBrid sollte bei Patienten mit kardiopulmonaler oder pulmonaler Erkrankung, einschließlich von Patienten mit pulmonalem Verbrennungstrauma oder Verdacht auf pulmonales Verbrennungstrauma, mit Vorsicht angewendet werden.

Bei der Anwendung von NexoBrid sind die allgemeinen Prinzipien der Wundbehandlung von Verbrennungen zu beachten. Dazu gehört eine adäquate Abdeckung der exponierten Wundfläche.

Brandwunden, für die nur begrenzte oder keine Erfahrung vorliegt

Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von NexoBrid bei:

- Verbrennungen im Bereich des Perineums und der Genitalien,
- elektrischen Verbrennungen.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von NexoBrid bei Verbrennungen im Gesicht vor.

NexoBrid muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die pharmakokinetischen Daten zu Patienten, bei denen mehr als 15% der Gesamtkörperoberfläche betroffen sind, sind begrenzt. Aus Gründen der Sicherheit (siehe auch Abschnitt 4.4, Koagulopathie) soll NexoBrid nicht auf mehr als 15% der Gesamtkörperoberfläche (TBSA) aufgetragen werden.

Vorbeugung von Wundkomplikationen

In Studien zu NexoBrid wurden Wunden mit sichtbaren Dermisresten einer Spontanepithelialisierung überlassen. In mehreren Fällen blieb eine adäquate Abheilung aus, und zu einem späteren Zeitpunkt wurde eine Hauttransplantation notwendig. Dies führte zu einer relevanten Verzögerung des Wundverschlusses, die mit einem erhöhten Risiko für Wundkomplikationen verbunden ist. Daher sollen Wunden mit Bereichen drittgradiger Verbrennung („full thickness“) bzw. Wundbereiche mit tiefen Verbrennungen so früh wie möglich nach dem NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden (zu Studienergebnissen siehe Abschnitt 5.1). Ebenso ist bei Verbrennungen Grad IIb („deep partial thickness“) sorgfältig zu erwägen, diese früh nach dem NexoBrid-Debridement mit einer permanenten Hautdeckung (z. B. einem autologen Hauttransplantat) zu versorgen. Siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8.

Wie auch nach einem operativen Debridement sollte der mit NexoBrid behandelte Bereich sofort durch vorübergehenden oder permanenten Hautersatz gedeckt oder mit einem Verband bedeckt werden, um eine Austrocknung und/oder die Bildung von „Pseudoeschar“ und/oder Infektionen zu

vermeiden. Vor permanenter (z. B. durch ein autologes Hauttransplantat) oder vorübergehender Deckung durch Hautersatz (z. B. ein Allotransplantat) eines frisch debridierten Bereichs ist darauf zu achten, dass das Wundbett gesäubert und angefrischt wird, z. B. durch Bürsten oder Abschaben, um ein Anhaften zu ermöglichen.

Schutz der Augen

Direkter Augenkontakt ist zu vermeiden. Wenn das Risiko besteht, dass NexoBrid in Kontakt mit den Augen kommt, müssen die Augen des Patienten mit einer für die Anwendung am Auge geeigneten Fettsalbe geschützt werden.

Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, müssen die betroffenen Augen mindestens 15 Minuten lang mit viel Wasser gespült werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautkontakt

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zum Sensibilisierungspotential von NexoBrid vor.

In der Literatur wurden allergische Reaktionen auf Bromelain beschrieben (wie anaphylaktische Reaktionen und andere Reaktionen vom Soforttyp, die sich als Bronchospasmus, Angioödem, Urtikaria und Schleimhaut- bzw. gastrointestinale Reaktionen manifestierten). Es gab Verdachtsfälle von Sensibilisierung nach oraler Exposition und nach wiederholter beruflicher Exposition über die Atemwege. Darüber hinaus wurde nach längerfristiger Exposition der Mundschleimhaut (durch Mundspülung) eine allergische Hautreaktion vom verzögerten Typ (Cheilitis) beschrieben.

Bei wiederholter Exposition eines Patienten mit Bromelain-haltigen Präparaten zu einem späteren Zeitpunkt ist das Sensibilisierungspotential von NexoBrid (einem proteinhaltigen Produkt) zu beachten. Die Anwendung von NexoBrid auf späteren Brandverletzungen wird nicht empfohlen.

Bei Hautkontakt von NexoBrid sollte das Gel mit Wasser abgewaschen werden, um das Risiko einer Hautsensibilisierung zu verringern (siehe Abschnitt 6.6).

Kreuzsensibilisierung

In der Literatur wurde eine Kreuzsensibilisierung zwischen Bromelain und Papain sowie Latex-Proteinen (Latex-Frucht-Syndrom), Bienengift und Olivenbaumpollen beschrieben.

Koagulopathie

Es ist nicht bekannt, ob die Applikation von NexoBrid klinisch relevanten Einfluss auf die Hämostase hat.

Nach oraler Verabreichung von Bromelain wurden in der Literatur als mögliche Wirkungen eine Zunahme der Herzfrequenz (einschließlich Tachykardie), eine Verringerung der Thrombozytenaggregation und Fibrinogen-Plasmaspiegel sowie eine mäßige Verlängerung der partiellen Thromboplastin- und Prothrombinzeit beschrieben. *In-vitro*-Daten und Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen weisen darauf hin, dass Bromelain darüber hinaus die Fibrinolyse fördern kann. Während der klinischen Entwicklung von NexoBrid gab es keine Hin-

weise auf eine vermehrte Blutungsneigung oder Blutungen am Ort des Debridement.

NexoBrid muss bei Patienten mit Störungen der Blutgerinnung, niedrigen Thrombozytenzahlen oder erhöhtem Blutungsrisiko anderer Ursache, z. B. aufgrund eines peptischen Ulkus oder einer Sepsis, mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sind auf mögliche Zeichen einer Gerinnungsstörung zu kontrollieren.

Überwachung der Patienten

Neben der routinemäßigen Überwachung von Verbrennungspatienten (z. B. Vitalzeichen/Volumen-/Flüssigkeits-/Elektrolytstatus, großes Blutbild, Albumin-Serumkonzentration und Leberwerte) müssen bei mit NexoBrid behandelten Patienten folgende Parameter überwacht werden:

- Anstieg der Körpertemperatur.
- Zeichen lokaler oder systemischer entzündlicher oder infektiöser Prozesse.
- Störungen, die durch eine analgetische Prämedikation (z. B. Magendilatation, Übelkeit und Risiko von plötzlichem Erbrechen, Obstipation) oder Antibiotika-Prophylaxe (z. B. Durchfall) ausgelöst oder verstärkt werden könnten.
- Hinweise auf lokale oder systemische allergische Reaktionen.
- Potenzielle Auswirkungen auf die Hämostase (siehe oben).

Entfernung von topisch applizierten antibakteriellen Arzneimitteln vor Applikation von NexoBrid

Vor der Applikation von NexoBrid müssen alle topisch applizierten Antiseptika entfernt werden. Reste dieser Arzneimittel können die Wirkung von NexoBrid beeinflussen und seine Wirksamkeit beeinträchtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit NexoBrid durchgeführt.

Nach oraler Verabreichung von Bromelain wurden als mögliche Wirkungen eine Vergrößerung der Thrombozytenaggregation und Fibrinogen-Plasmaspiegel sowie eine mäßige Verlängerung der partiellen Thromboplastin- und Prothrombinzeit beschrieben. *In-vitro*-Daten und Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen weisen darauf hin, dass Bromelain darüber hinaus die Fibrinolyse fördern kann. Daher ist bei gleichzeitiger Verordnung von Arzneimitteln, die die Blutgerinnung beeinflussen können, Vorsicht geboten und es sind entsprechende Kontrollen erforderlich. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Resorbiertes NexoBrid ist ein Inhibitor von Cytochrom-P450-2C8 (CYP2C8) und Cytochrom-P450-2C9 (CYP2C9). Dieser Umstand ist zu berücksichtigen, wenn NexoBrid bei Patienten angewendet wird, die CYP2C8-Substrate (wie Amiodaron, Amiodiagnin, Chloroquin, Fluvastatin, Paclitaxel, Pioglitazon, Repaglinid, Rosiglitazon, Sorafenib und Torasemid) und CYP2C9-Substrate (wie Ibuprofen, Tolbutamid, Glipizid, Losartan, Celecoxib, Warfarin und Phenytoin) erhalten.

Topisch applizierte antibakterielle Wirkstoffe (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) können die Wirksamkeit von NexoBrid verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Bromelain kann die Wirkungen von Fluorouracil und Vincristin verstärken.

Bromelain kann die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verstärken und einen stärkeren Blutdruckabfall als erwartet zur Folge haben.

Bromelain kann die durch bestimmte Arzneimittel (z. B. Benzodiazepine, Barbiturate, Narkotika und Antidepressiva) verursachte Benommenheit verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von NexoBrid bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien vor, die eine adäquate Beurteilung des Potentials von NexoBrid für eine Beeinflussung der embryonalen/fetalen Entwicklung zulassen (siehe Abschnitt 5.3).

Da die sichere Anwendung von NexoBrid in der Schwangerschaft noch nicht erwiesen ist, wird die Anwendung von NexoBrid während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob das Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain oder Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll nach Applikation von NexoBrid für mindestens 4 Tage unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von NexoBrid auf die Fertilität durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen nach Anwendung von NexoBrid sind lokale Schmerzen und eine vorübergehende Pyrexie/Hyperthermie. Wenn NexoBrid im Rahmen eines Behandlungsprotokolls angewendet wurde, das die empfohlene präventive Analgesie, wie sie als Routine-maßnahme für große Verbandswechsel vorgenommen wird, sowie die Applikation von mit antiseptischer Lösung durchtränkten Wundkompressen vor und nach Auftragen von NexoBrid vorsah (siehe Abschnitt 4.2), wurden von 3,6 % der Patienten Schmerzen und bei 19,1 % der Patienten Pyrexie/Hyperthermie angegeben. Schmerzen und Pyrexie/Hyperthermie waren ohne diese Vorsichtsmaßnahmen häufiger (siehe unten).

Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Die im Folgenden angegebenen Häufigkeiten von Nebenwirkungen beziehen sich auf die Anwendung von NexoBrid zur Eschar-Entfernung bei tiefen Verbrennungen (Grad IIb und III, „deep partial“ und „full thickness“) im Rahmen von Behandlungsprotokollen, die eine lokale Antiseptika-Behandlung, die empfohlene Analgesie und die Bedeckung des Wundbereichs mit einem Okklusivverband über 4 Stunden (um NexoBrid nach Applikation auf der Wunde zu halten) vorsahen.

Ein Sternchen (*) weist darauf hin, dass im Anschluss an die Auflistung der Nebenwirkungen weitere Hinweise zu dieser Nebenwirkung gegeben werden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Wundinfektion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes/Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Wundkomplikationen*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Pyrexie/Hyperthermie*

Häufig: Lokale Schmerzen*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pyrexie/Hyperthermie

In Studien, in denen vor und nach Applikation von NexoBrid routinemäßig mit antibakterieller Lösung durchtränkte Wundkompressen aufgelegt wurden (siehe Abschnitt 4.2), wurde bei 19,1 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 15,8 % der Kontrollpatienten, die eine Standardtherapie erhielten, eine Pyrexie oder Hyperthermie beschrieben. In der NexoBrid-Gruppe wurde dieses Ereignis bei 9,1 % der Patienten als leicht, bei 9,1 % als mittelschwer und bei 0 % der Patienten als schwer eingestuft. In Studien ohne Applikation von mit antibakterieller Lösung durchtränkten Wundkompressen wurde eine Pyrexie oder Hyperthermie bei 35,6 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 18,6 % der Kontrollpatienten beschrieben. Das Ereignis wurde in der NexoBrid-Gruppe bei 30,0 % der Patienten als leicht, bei 5,6 % als mittelschwer und bei 1,1 % als schwer eingestuft.

Schmerzen

In Studien, in denen das NexoBrid-Behandlungsregime die empfohlene präventive Analgesie vorsah, wie sie routinemäßig bei großen Verbandswechseln bei Verbrennungspatienten erfolgt (siehe Abschnitt 4.2), wurden von 3,6 % der mit NexoBrid und 4,0 % der mit der Standardtherapie behandelten Kontrollpatienten lokale Schmerzen angegeben. Das Ereignis wurde in der NexoBrid-Gruppe bei 0,9 % der Patienten als leicht, bei 0,9 % als mittelschwer und bei 1,8 % der Patienten als schwer eingestuft.

NexoBrid 2 g/5 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels

In Studien, in denen mit NexoBrid behandelte Patienten eine bedarfsgemäße Analgesie erhielten, gaben 23,3 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und 11,4 % der Kontrollpatienten lokale Schmerzen an, die in der NexoBrid-Gruppe bei 6,7 % der Patienten als leicht, bei 7,8 % als mittelschwer und bei 8,9 % der Patienten als schwer eingestuft wurden.

Wundkomplikationen

In klinischen Studien der Phasen 2 und 3 wurden bestimmte Wundkomplikationen in der NexoBrid-Gruppe häufiger beschrieben als in der Gruppe, die die Standardtherapie des jeweiligen Prüfzentrums erhielt. Dazu gehörten: Bei 5 (2,4 %) mit NexoBrid und 0 mit der jeweiligen Standardtherapie behandelten Patienten eine Vertiefung oder Austrocknung der Wunde (Fäulnis) und bei 6 (2,9 %) mit NexoBrid und 2 (1,6 %) mit der jeweiligen Standardtherapie behandelten Patienten ein (partieller) Transplantatversagen (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Infektionen

In klinischen Studien der Phase 2 und 3 wurden allgemeine Infektionen (nicht wundbezogene Infektionen, wie z. B. Harnwegsinfekte, Virusinfektionen) in der NexoBrid-Gruppe häufiger beobachtet als in der Gruppe der Patienten, die die Standardtherapie erhielten (0,147 Ereignisse je Patient vs. 0,079 Ereignisse je Patient).

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor. Auf Grundlage dieser Daten wird erwartet, dass das allgemeine Sicherheitsprofil bei Kindern ab 4 Jahren und Jugendlichen dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen vergleichbar ist.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen einer klinischen Studie führte die Behandlung mit dem Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain in einem Pulver:Gel-Verhältnis von 1 : 5 (0,16 g je Gramm des fertigen Gels) bei Patienten mit tiefen Verbrennungen (Grad IIb–III) nicht zu signifikant anderen Sicherheitsergebnissen als die Behandlung mit dem Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain in einem Pulver:Gel-Verhältnis von 1 : 10 (0,09 g je Gramm des fertigen Gels).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: D03BA03 *bromelains*

Das Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain ist ein Präparat für das Wund-Debridement und wird topisch aufgetragen, um bei tiefen Verbrennungen (Grad IIb–III) den Verbrennungsschorf (Eschar) zu entfernen.

Wirkmechanismus

Die Enzym-Mischung in NexoBrid löst den Verbrennungsschorf auf Brandwunden auf. Die für diese Wirkung verantwortlichen Bestandteile wurden noch nicht identifiziert. Hauptbestandteil ist Stamm-Bromelain.

Klinische Wirksamkeit

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden insgesamt 362 Patienten mit dem Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain behandelt.

Die Wirksamkeit von NexoBrid beim Menschen wurde in einer multinationalen, multizentrischen, randomisierten, unverbundenen konfirmatorischen Phase-3-Studie bei stationär behandelten Patienten mit tiefen Verbrennungen (Grad IIb und III; „deep partial“ und „full thickness“) einer Ausdehnung von 5 bis 30 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA), bei denen aber insgesamt nicht mehr als 30 % der TBSA von Verbrennungen betroffen waren, mit der Standardtherapie verglichen.

NexoBrid (2 g/100 cm², entsprechend 0,02 g/cm²) wurde wie in Abschnitt 4.2 beschrieben angewendet.

Die Standardtherapie bestand je nach üblicher Praxis im jeweiligen Prüfzentrum in einer primären chirurgischen Exzision und/oder einem nicht-chirurgischen Debridement mit topischen Arzneimitteln, die eine Mazeration oder Autolyse des Schorfs induzieren sollten.

Die Altersspanne betrug in der Gruppe der mit NexoBrid behandelten Patienten

4,4 bis 55,7 Jahre und bei den mit der Standardtherapie behandelten Patienten 5,1 bis 55,7 Jahre.

Die Wirksamkeit der Schorffentfernung wurde über die Bestimmung des prozentualen Anteils der noch mit Eschar bedeckten Wundfläche beurteilt, bei der eine weitere Entfernung mittels Exzision oder Dermabrasion erforderlich war, sowie über den prozentualen Anteil der Wunden (Anzahl der Wunden), bei denen der Verbrennungsschorf operativ entfernt werden musste. Der Effekt auf die Zeitdauer bis zur erfolgreichen Eschar-Entfernung wurde bei Patienten mit erfolgreichem Debridement (Entfernung von mindestens 90 % des Verbrennungsschorfs bezogen auf alle Wunden dieses Patienten) über die Zeitspanne zwischen Verletzung bzw. Einwilligungserklärung und erfolgreicher Eschar-Entfernung untersucht.

Die beiden primären Endpunkte der Wirksamkeitsanalyse waren:

- der prozentuale Anteil der Verbrennungswunden Grad IIb („deep partial thickness“), bei denen eine Exzision oder Dermabrasion erforderlich wurde, und
- der prozentuale Anteil der Verbrennungswunden Grad IIb („deep partial thickness“), die mit einem autologen Hauttransplantat versorgt wurden.

Dieser 2. Endpunkt lässt sich nur bei Verbrennungen Grad IIb ohne Bereiche mit Verbrennung Grad III („full thickness“) bestimmen, da bei Letzteren immer eine Deckung mit einem Hauttransplantat erforderlich ist.

Im Folgenden sind die Wirksamkeitsergebnisse dieser Studie kombiniert für alle Altersgruppen sowie für eine Subgruppenanalyse zu Kindern und Jugendlichen zusammengefasst.

Siehe Tabelle 1

In der Tabelle 2 auf Seite 5 sind Ergebnisse bei gemischten Wunden (Grad IIb und Grad III) aufgeführt. Die Vergleiche bei den gemischten Wunden müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da sie auf nicht vollständig randomisierten Gruppen basieren

Tabelle 1

	NexoBrid	Standard	p-Wert
Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“), bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war			
Anzahl der Wunden	106	88	
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten Wundfläche ¹ (Mittelwert ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Mit einem Autotransplantat gedeckte Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“)*			
Anzahl der Wunden	106	88	
% der mit einem Autotransplantat gedeckten Wunden	17,9 %	34,1 %	0,0099
% der mit einem Autotransplantat gedeckten Wundfläche (Mittelwert ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

	NexoBrid	Standard	p-Wert
Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“), bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war			
Anzahl der Wunden	163	170	
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten Wundfläche ¹ (Mittelwert \pm SD)	13,1 % \pm 26,9	56,7 % \pm 43,3	<0,0001
Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss (Zeit ab Einwilligungserklärung)			
Anzahl der Patienten ²	70	78	
Tage bis zum Verschluss der letzten Wunde (Mittelwert \pm SD)	36,2 \pm 18,5	28,8 \pm 15,6	0,0185
Zeit bis zur erfolgreichen Eschar-Entfernung			
Anzahl der Patienten	67	73	
Tage (Mittelwert \pm SD) seit Verletzung	2,2 \pm 1,4	8,7 \pm 5,7	<0,0001
Tage (Mittelwert \pm SD) seit Einwilligungserklärung	0,8 \pm 0,8	6,7 \pm 5,8	<0,0001
Patienten, bei denen keine erfolgreiche Eschar-Entfernung beschrieben wurde	7	8	

¹ Bestimmt bei der ersten operativen Versorgung, wenn mehr als eine Operation erfolgte.² Alle randomisierten Patienten, für die Daten zum vollständigen Wundverschluss vorlagen.

* Dieser Endpunkt lässt sich nur bei Verbrennungen Grad IIb ohne Bereiche mit Grad III bestimmen, da bei Letzteren immer eine Deckung mit einem Hauttransplantat erforderlich ist. SD: Standardabweichung.

Tabelle 2

Gemischte Wunden (Grad IIb und Grad III), bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war

	NexoBrid (Anzahl der Wunden)	Standard (Anzahl der Wunden)
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	41,7 % (20/48)	78,3 % (47/60)
% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten Wundfläche	25,5 % (n = 48)	64,0 % (n = 60)

Mit einem Autotransplantat gedeckte gemischte Wunden (Grad IIb und Grad III)

	NexoBrid (Anzahl der Wunden)	Standard (Anzahl der Wunden)
Ausgangskarakteristika aller gemischter Wunden	48 Wunden	60 Wunden
Größe: Mittelwert % TBSA	7,43	6,33
Tiefe:		
Oberflächlich (% TBSA)	0,67	0,92
Grad IIb (% TBSA)	3,85	3,13
Grad III (% TBSA)	2,90	2,29
Häufigkeit einer Deckung mit einem Autotransplantat	70,8 % (34/48)	63,3 % (38/60)
% mit einem Autotransplantat gedeckte Wundfläche	55,5 % (n = 48)	45,8 % (n = 60)

und die mit NexoBrid behandelten gemischten Wunden insgesamt ausgedehnter waren und größere Bereiche mit Verbrennungen Grad III umfassten.

Die Tabelle 3 auf Seite 6 zeigt die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss ab Beginn des Debridement.*

Kinder und Jugendliche

Die Tabelle 4 auf Seite 6 bietet einen Überblick über die in dieser Studie anhand einer Subgruppenanalyse zu Kindern und Ju-

gendlichen generierten Wirksamkeitsdaten. Die vorliegenden Daten sind begrenzt und NexoBrid darf bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für NexoBrid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Brandwunden der äußeren Körperoberfläche gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl.

Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Ausmaß der systemischen Resorption aus einer Verbrennungswunde, C_{\max} , T_{\max} , AUC und $t_{1/2}$ von Bromelain aus NexoBrid wurden bei 16 Verbrennungspatienten mit thermalen Verbrennungen (Grad IIa und IIb) untersucht. Die durchschnittliche TBSA betrug 10 %. Bei 60 % der behandelten Wundfläche lag eine Verbrennung vom Grad IIb und/oder Grad III vor. NexoBrid wurde einmalig in einer Dosis von 2 g NexoBrid Pulver/20 g Gel/100 cm² Haut auf die Wunden aufgetragen.

Die NexoBrid-Serumkonzentrationen wurden mit einem modifizierten Sandwich-Elektrochemilumineszenz-(ECL)-Immunassay bestimmt.

Die Spanne der aufgetragenen Gesamtdosis betrug 5 bis 30 g Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain aus NexoBrid. Bei 4 Patienten, die eine Dosis von 5, 9, 12 bzw. 17 g erhielten, gab es Hinweise auf eine deutlich erhöhte systemische Resorption.

Die C_{\max} betrug bezogen auf die Gruppe aus 15 Patienten 6.020 \pm 5.020 ng/ml (Mittelwert \pm Standardabweichung), bei einer Spanne von 888 bis 15.700 ng/ml. Bei den 4 Patienten, bei denen es Hinweise auf eine erhöhte Resorption gab, betrug die für die Dosis normalisierte C_{\max} zwischen 788 und 900 ng/ml je Gramm NexoBrid. Bei den anderen Patienten lag die für die Dosis normalisierte C_{\max} im Bereich von 141 bis 523 ng/ml je Gramm NexoBrid.

Beim Menschen ist bei Anwendung von NexoBrid unter den zugelassenen Bedingungen eine C_{\max} von 40 μ g/ml denkbar, wenn man berücksichtigt, dass die Pharmakokinetik nur bei Patienten mit im Wesentlichen oberflächlichen Wunden untersucht wurde, die die Hälfte der Höchstdosis erhielten.

Die AUC von null bis 48 Stunden nach der Applikation (AUC_{last}) betrug bezogen auf die Gruppe von 15 Patienten 43.400 \pm 46.100 ngh/ml (Mittelwert \pm Standardabweichung), bei einer Spanne von 4.560 bis 167.000 ngh/ml. Bei den Patienten, bei denen es Hinweise auf eine erhöhte Resorption gab, betrug die für die Dosis normalisierte (je Gramm NexoBrid) AUC_{last} 4.500 bis 9.820 ngh/ml je Gramm NexoBrid. Bei den anderen Patienten lag die für die Dosis normalisierte AUC_{last} im Bereich von 887 bis 3.930 ngh/ml je Gramm NexoBrid.

Die Ergebnisse für die C_{\max} und AUC_{last} weisen darauf hin, dass die systemische Resorption sowohl von der applizierten NexoBrid-Dosis (Anteil der bedeckten Wundfläche) als auch von anderen Patienten-spezifischen Faktoren abhängig sein könnte.

Die t_{\max} betrug bei 10 der 15 Patienten 2 Stunden und bei 5 Patienten 4 Stunden.

Die terminale Halbwertszeit (bestimmt anhand der Daten von 12 Patienten über den Zeitraum von 16 bis 48 Stunden nach der

NexoBrid 2 g/5 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels

Tabelle 3

Art der Wunde	NexoBrid	Standardtherapie
	Tage (MW \pm SD) (Anzahl der Wunden)	Tage (MW \pm SD) (Anzahl der Wunden)
Alle Wunden (ITT ¹)	30,5 \pm 16,9 (154)	26,1 \pm 16,0 (164)
Nicht mit einem Autotransplantat gedeckte Wunden (ITT)	23,9 \pm 13,0 (95)	24,5 \pm 14,1 (85)
Mit einem Autotransplantat gedeckte Wunden (ITT)	41,0 \pm 17,3 (59)	27,8 \pm 17,7 (79)
Verbrennungen Grad IIb	26,6 \pm 15,4 (101)	23,7 \pm 13,6 (87)
Verbrennungen Grad III	31,9 \pm 10,1 (7)	36,3 \pm 26,0 (14)
Gemischte Wunden (Grad IIb und Grad III)	40,2 \pm 17,1 (44)	27,7 \pm 15,8 (59)
Nicht mit einem Autotransplantat gedeckte gemischte Wunden	29,5 \pm 12,1 (11)	30,3 \pm 15,5 (22)
Mit einem Autotransplantat gedeckte gemischte Wunden	43,7 \pm 17,3 (33)	26,2 \pm 16,0 (37)

* Diese Vergleiche basieren auf nicht vollständig randomisierten Gruppen, so dass bei der Interpretation Vorsicht geboten ist.

¹ ITT („Intent-To-Treat“-Population): alle randomisierten Patienten

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die Differenzen in der Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss stehen vor allem im Zusammenhang mit der Strategie des behandelnden Arztes, wobei der Versuch, die Deckung durch ein Transplantat auf ein Minimum zu begrenzen und in Bereichen, die noch Dermis aufweisen, eine Spontanepithelialisierung zu ermöglichen, die Zeit bis zum ersten Autotransplantat (Zeit bis zum Autotransplantat: NexoBrid: 14,7 Tage vs. Standardtherapie: 5,9 Tage) und damit die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss verlängern kann.

Tabelle 4

	NexoBrid	Standard	p-Wert
Grad IIb Verbrennungen, bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war			
Anzahl der Wunden	23	22	
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	21,7 %	68,2 %	0,0017
% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten Wundfläche ¹ (Mittelwert \pm SD)	7,3 % \pm 15,7 %	64,9 % \pm 46,4 %	<0,0001
Mit einem Autotransplantat gedeckte Grad IIb Verbrennungen*			
Anzahl der Wunden	23	22	
% der mit einem Autotransplantat gedeckten Wunden	21,7 %	31,8 %	0,4447
% der mit einem Autotransplantat gedeckten Wundfläche (Mittelwert \pm SD)	6,1 % \pm 14,7 %	24,5 % \pm 40,6 %	0,0754
Grad IIb und/oder Grad III Verbrennungen, bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war			
Anzahl der Wunden	29	41	
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	20,7 %	78 %	<0,0001
% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten Wundfläche ¹ (Mittelwert \pm SD)	7,9 % \pm 17,6 %	73,3 % \pm 41,1 %	<0,0001
Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss (Zeit ab Einwilligungserklärung)			
Anzahl der Patienten ²	14	15	
Tage bis zum Verschluss der letzten Wunde (Mittelwert \pm SD)	29,9 \pm 14,3	32,1 \pm 18,9	0,6075

Fortsetzung auf Seite 7

Applikation) betrug 11,7 \pm 3,5 Stunden (Mittelwert \pm Standardabweichung), bei einer Spanne von 8,5 bis 19,9 Stunden.

Einem Bericht aus der Literatur zufolge bindet Bromelain im Plasma zu etwa 50 % an die humanen Plasma-Antiproteasen α_2 -Makroglobulin und α_1 -Antichymotrypsin.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Parameter und das Ausmaß der Resorption wurden bei Kindern nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

NexoBrid wurde nach Applikation auf intakte Haut von Minischweinen gut vertragen, während es nach Applikation auf beschädigte (abgeschürfte) Haut schwere Reizungen und Schmerzen hervorrief.

Eine einmalige intravenöse Infusion einer aus NexoBrid-Pulver hergestellten Lösung wurde von Minischweinen in einer Dosis von bis zu 12 mg/kg (womit Plasmaspiegel erzielt wurden, die dem 2,5fachen Plasmaspiegel nach Applikation der vorgesehenen klinischen Dosis für 15% der TBSA im Menschen entsprachen) gut vertragen, dagegen erwiesen sich höhere Dosen als eindeutig toxisch und verursachten in mehreren Geweben eine Hämorrhagie. Wiederholte intravenöse Injektionen von Dosen von bis zu 12 mg/kg jeden dritten Tag wurden von Minischweinen über die ersten drei Injektionen gut vertragen, während nach den verbleibenden drei Injektionen klinische Zeichen einer schweren Intoxikation (z. B. Blutungen in mehreren Organen) beobachtet wurden. Diese Auswirkungen waren auch nach der Erholungszeit von 2 Wochen noch erkennbar.

In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung an Kaninchen und Ratten ergaben sich nach intravenöser Verabreichung von NexoBrid keine Hinweise auf eine indirekte und direkte toxische Wirkung auf den sich entwickelnden Embryo/Feten. Allerdings war die Exposition des Muttertiers deutlich niedriger als sie maximal im klinischen Bereich angegeben wird (10–500-fach niedriger als die AUC beim Menschen, 3–50-fach niedriger als die C_{max} beim Menschen). Da NexoBrid von den Muttertieren schlecht vertragen wurde, wird diesen Studien keine Relevanz für die Bewertung des Risikos beim Menschen beigemessen. NexoBrid zeigte bei der üblichen Batterie an *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests kein genotoxisches Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

NexoBrid-Pulver
Ammoniumsulfat
Essigsäure

Gel

Carbomer 980
Dinatriumphosphat, wasserfrei
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Vor der Applikation von NexoBrid müssen auf der Wunde befindliche topisch applizierte Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) entfernt werden und die Wun-

Fortsetzung Tabelle 4

	NexoBrid	Standard	p-Wert
Zeit bis zur erfolgreichen Eschar-Entfernung			
Anzahl der Patienten	14	15	
Tage (Mittelwert \pm SD) seit Verletzung	1,9 \pm 0,8	8,1 \pm 6,3	<0,0001
Tage (Mittelwert \pm SD) seit Einwilligungserklärung	0,9 \pm 0,7	6,5 \pm 5,9	<0,0001
Patienten, bei denen keine erfolgreiche Eschar-Entfernung beschrieben wurde	0	1	

¹ Bestimmt bei der ersten operativen Versorgung, wenn mehr als eine Operation erfolgte.

² Alle randomisierten Patienten, für die Daten zum vollständigen Wundverschluss vorlagen.

* Dieser Endpunkt lässt sich nur bei Grad IIb Verbrennungen ohne Grad-III-Bereiche bestimmen, da bei Letzteren immer eine Deckung mit einem Transplantat erforderlich ist.

de muss gereinigt werden. Reste von antibakteriellen Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid beeinflussen und die Wirksamkeit beeinträchtigen.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten und angesichts der Tatsache, dass die enzymatische Aktivität des Präparats nach der Mischung fortlaufend abnimmt, soll das rekonstituierte Präparat unmittelbar nach der Zubereitung verabreicht werden (innerhalb von 15 Minuten).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C).

Aufrecht lagern, damit das Gel am Boden der Flasche verbleibt. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 g bzw. 5 g Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas), verschlossen mit einem Gummistopfen (Bromobutyl) und bedeckt mit einem Schnappdeckel (Aluminium), sowie 20 g bzw. 50 g Gel in einer Flasche (Borosilicat, Typ-I-Glas), verschlossen mit einem Schraubdeckel (Polypropylen, manipulationssicher).

Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es gibt Berichte über eine berufliche Exposition mit Bromelain, die zu einer Sensibilisierung führte. Die Sensibilisierung wurde möglicherweise durch Inhalation von Bromelain-Pulver verursacht. Mögliche allergische Reaktionen auf Bromelain umfassen anaphylaktische Reaktionen und andere Reaktionen vom Soforttyp, die sich als Bronchospasmus, Angioödem, Urtikaria und Schleimhaut- bzw. gastrointestinale Reaktionen manifestieren können. Dieser Umstand ist beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel zu beachten. Das Pulver nicht einatmen. Das Pulver mit dem Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain liegt in NexoBrid in Form eines

Kuchens vor, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Exposition durch Inhalation verringert wird. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Versehentlicher Kontakt mit den Augen muss vermieden werden. Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, müssen die betroffenen Augen mindestens 15 Minuten lang mit viel Wasser gespült werden. Bei Hautkontakt muss NexoBrid mit Wasser abgewaschen werden.

Zubereitung von NexoBrid-Gel (Mischen von Pulver und Gel)

- NexoBrid-Pulver und das Gel sind steril. Das Einmischen des Pulvers in das Gel muss mit aseptischer Technik erfolgen.
- Die Durchstechflasche mit dem NexoBrid-Pulver muss kräftig geschüttelt werden, damit der Kuchen aus dem NexoBrid-Pulver zerfällt.
- Beim Öffnen der Durchstechflasche mit dem Pulver vorsichtig den Aluminium-Schnappdeckel abnehmen und den Gummistopfen entfernen.
- Beim Öffnen der Flasche mit dem Gel ist darauf zu achten, dass sich der manipulationssichere Ring vom Flaschendeckel trennt. Sollte der manipulationssichere Ring bereits vor dem Öffnen vom Flaschendeckel getrennt gewesen sein, muss die Flasche mit dem Gel verworfen und eine andere, neue Gel-Flasche verwendet werden.
- Das Pulver wird dann in die dazugehörige Flasche mit dem Gel gegeben. Falls notwendig kann ein steriler Spatel zu Hilfe genommen werden, um den trockenen Pulver-Kuchen in der Durchstechflasche vor dem Umfüllen zu zerteilen.
- Pulver und Gel müssen gründlich gemischt werden, bis eine homogene, leicht hellbraune bis bräunliche Mischung entsteht. In der Regel müssen Pulver und Gel hierfür 1 bis 2 Minuten gemischt werden.
- Das Gel sollte am Bett des Patienten zubereitet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MediWound Germany GmbH
Eisenstraße 5
65428 Rüsselsheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/803/001
EU/1/12/803/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

02.06.2014

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt