

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NexoBrid 2 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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).

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

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

#### Dosierung

2 g Pulver in 20 g Gel werden auf Brandwunden mit einer Fläche von 1 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA, *Total Body Surface Area*) eines Erwachsenen aufgetragen, mit einer Gelschichtdicke von 1,5 bis 3 mm.

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

Es soll für eine Dauer von 4 Stunden auf der Brandwunde belassen werden. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung dieses Arzneimittels 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 bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

#### *Ältere Patienten*

Die Erfahrung bei älteren Patienten (>65 Jahre) ist begrenzt. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

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

Dieses Arzneimittel 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. Hinweise zum Mischen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Nach dem Mischen soll das Gel auf einen sauberen, keratinfreien (vorherige Entfernung von Blasen) und feuchten Wundbereich aufgetragen werden.

Jede Durchstechflasche, das Gel bzw. das rekonstituierte Gel dürfen jeweils nur einmal verwendet werden.

Vor der Applikation des Gels müssen andere auf der Wunde befindliche topische Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) entfernt werden, und die Wunde muss gereinigt werden, da ein mit Arzneimitteln und deren Rückständen gesättigter Eschar die Wirkung und Wirksamkeit des Gels herabsetzen würde.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### *Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels*

Beim Einmischen des Pulvers in das Gel ist eine sachgemäße Handhabung, einschließlich des Tragens von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske, erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Das Pulver nicht einatmen, 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).

- Das enzymatische Debridement ist eine schmerzhafte Prozedur und bedarf einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie. Es muss eine Schmerzbehandlung 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 dem Gel und damit die Eschar-Entfernung durch das Gel verhindert.
- Für die Dauer von 2 Stunden muss eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt werden.

- Vor der Applikation des Gels sind topisch applizierte Antiseptika zu entfernen. Reste von antibakteriellen Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid herabsetzen, da die Wirksamkeit reduziert wird.
- 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 dem Gel verhindern würde.  
Um eine mögliche Reizung abgeschürfter Hautbereiche durch versehentlichen Kontakt mit dem Gel sowie mögliche Blutungen vom Wundbett zu vermeiden, sollten akute Wundbereiche wie Schnittwunden oder Escharotomie-Schnitte mit einer Schicht steriler Fettsalbe oder Schutzsalbe (z.B. Vaseline) 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 des Gels*

- Bereich befeuchten, indem sterile Kochsalzlösung auf den zu behandelnden Bereich gesprüht wird, der von der sterilen Fettsalbe als adhäsive Barriere umrandet wird.
- Das Gel muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Einmischen 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 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 aneinanderhaften und das Gel 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 des Gels*

- Die Entfernung des Gels ist eine schmerzhafte Prozedur und bedarf einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie. Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie mindestens 15 Minuten vor der Entfernung des Gels erhalten.
- Nach 4-stündigem Einwirken des Arzneimittels 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.
- Danach muss die Wunde zunächst gründlich mit einem großen Stück trockenen sterilen Verbandsmulls 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 Verbands 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 Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden. Ebenso ist bei tief-dermalen Wunden („deep partial thickness“; Grad IIb) zu erwägen, diese bald nach dem Debridement mit einem permanenten Hautersatz (z. B. autologes Hauttransplantat) zu versorgen (siehe Abschnitt 4.4).

### **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**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Das Sensibilisierungspotential dieses Arzneimittels (einem proteinhaltigen Produkt) ist zu beachten. Es wurden bei Patienten infolge eines Debridements mit NexoBrid schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie (die sich als Ausschlag, Erythem, Hypotonie, Tachykardie äußerte) gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen wurde ein kausaler Zusammenhang mit diesem Arzneimittel als möglich erachtet, doch sollte auch eine mögliche Allergie auf Begleitmedikamente wie Opioid-Analgetika in Betracht gezogen werden.

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). Im Rahmen einer Studie, in der die Menge an Schwebeteilchen während der NexoBrid-Gelzubereitung untersucht wurde, wurde keine berufsbedingte Gefahr identifiziert.

Zudem kam es zu verzögerten allergischen Hautreaktionen (Cheilitis) nach langfristiger dermalen Exposition (Mundspülung) sowie Verdachtsfällen von Sensibilisierung nach oraler Exposition und nach wiederholter beruflicher Exposition über die Atemwege.

Vor der Anwendung muss eine Allergianamnese erstellt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 6.6).

#### Hautkontakt

Bei Hautkontakt sollte dieses Arzneimittel 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.

#### Analgesie

Das enzymatische Debridement ist eine schmerzhaftes Prozedur und darf nur nach einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie durchgeführt werden.

#### Brandwunden, für die dieses Arzneimittel nicht empfohlen ist

Die Anwendung 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,
- Brandwunden an den Füßen von Diabetikern mit okklusiver Gefäßerkrankung,
- elektrischen Verbrennungen.

#### Brandwunden, für die nur begrenzte oder keine Erfahrung vorliegt

Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Verbrennungen im Bereich des Perineums und der Genitalien.

#### Anwendung bei Patienten mit kardiopulmonaler oder pulmonaler Erkrankung

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

#### Verbrennungen im Gesicht

Es liegen Berichte in der Literatur zur erfolgreichen Anwendung dieses Arzneimittels bei Verbrennungen im Gesicht vor. Verbrennungschirurgen, die keine Erfahrung mit der Anwendung dieses Arzneimittels haben, sollten nicht mit der Anwendung bei Gesichtsverbrennungen beginnen. NexoBrid muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

#### Schutz der Augen

Direkter Augenkontakt muss verhütet werden. Die Augen müssen während der Behandlung von Verbrennungen im Gesicht sorgfältig geschützt werden; dazu wird eine für die Anwendung am Auge geeignete Fettsalbe auf die Augen und eine Paraffin-Salbe als adhäsive Barriere um die Augen herum aufgetragen, um die Augen zu isolieren; die Augen werden dann mit einem okklusiven Film abgedeckt.

Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, müssen die betroffenen Augen mindestens 15 Minuten lang mit viel Wasser gespült werden. Eine Augenärztliche Untersuchung wird vor und nach dem Debridement empfohlen.

#### Systemische Resorption

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

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 dieses Arzneimittel nicht auf mehr als 15% der Gesamtkörperoberfläche (TBSA) aufgetragen werden.

#### Vorbeugung von Wundkomplikationen

Bei der Anwendung dieses Arzneimittels sind die allgemeinen Prinzipien der Wundbehandlung von Verbrennungen zu beachten. Dazu gehört eine adäquate Abdeckung der exponierten Wundflächen (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien 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 Verzögerung des Wundverschlusses, die mit einem erhöhten Risiko für Wundkomplikationen verbunden sein kann. Daher sollen Wunden mit Bereichen drittgradiger Verbrennung („full thickness“) bzw. Wundbereiche mit tiefen Verbrennungen, die nicht zeitnah über eine Spontanepithelialisierung abheilen werden, so früh wie möglich nach dem NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden (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 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.

### Koagulopathie

Nach oraler Verabreichung von Bromelain wurden in der Literatur als mögliche Wirkungen eine Verringerung der Thrombozytenaggregation und des Fibrinogen-Plasmaspiegels 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 dieses Arzneimittels gab es keine Hinweise auf eine vermehrte Blutungsneigung oder Blutungen am Ort des Debridements.

Die Behandlung sollte nicht bei Patienten mit unkontrollierten Gerinnungsstörungen angewendet werden. Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die unter einer Therapie mit Antikoagulanzen oder anderen Arzneimitteln stehen, die die Blutgerinnung beeinflussen, sowie bei Patienten mit 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 und Anzeichen von Blutungen zu kontrollieren.

### Klinische Überwachung

Neben der routinemäßigen Überwachung von Verbrennungspatienten (z. B. Vitalzeichen/ Volumen-/ Flüssigkeits-/ Elektrolytstatus, großes Blutbild, Albumin-Serumkonzentration und Leberwerte) müssen bei den 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 dieses Arzneimittels müssen alle topisch applizierten Antiseptika entfernt werden. Reste dieser Arzneimittel können die Wirkung dieses Arzneimittels herabsetzen, da seine Wirksamkeit reduziert wird.

Eine sachgemäße Handhabung, einschließlich des Tragens von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske, ist erforderlich. Das Pulver nicht einatmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

##### Arzneimittel mit Einfluss auf die Gerinnung

Nach oraler Verabreichung von Bromelain wurden als mögliche Wirkungen 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. 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).

##### Substrate von CYP2C8 und CYP2C9

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

##### Topische antibakterielle Wirkstoffe

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

##### Fluorouracil und Vincristin

Bromelain kann die Wirkungen von Fluorouracil und Vincristin verstärken. Die Patienten sollten im Hinblick auf eine erhöhte Toxizität überwacht werden.

##### ACE-Hemmer

Bromelain kann die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verstärken und einen stärkeren Blutdruckabfall als erwartet zur Folge haben. Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, sollte der Blutdruck überwacht werden.

##### Benzodiazepine, Barbiturate, Narkotika und Antidepressiva

Bromelain kann die durch bestimmte Arzneimittel (z. B. Benzodiazepine, Barbiturate, Narkotika und Antidepressiva) verursachte Benommenheit verstärken. Dieser Aspekt sollte bei der Dosierung derartiger Arzneimittel berücksichtigt werden.

#### **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 dieses Arzneimittels für eine Beeinflussung der embryonalen/fetalen Entwicklung zulassen (siehe Abschnitt 5.3).

Da die sichere Anwendung des Arzneimittels in der Schwangerschaft noch nicht erwiesen ist, wird seine Anwendung 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 ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Applikation von NexoBrid für mindestens 4 Tage unterbrochen werden.

#### Fertilität

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen dieses Arzneimittels 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 sind eine vorübergehende Pyrexie/Hyperthermie und lokale Schmerzen (Inzidenz von 15,2 % bzw. 4,0 %).

##### 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 dieses Arzneimittels 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.

##### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Häufig: Wundinfektion\*

##### *Erkrankungen des Immunsystems*

Häufig: Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen wie Hautausschlag<sup>a</sup>

Nicht bekannt: Schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie<sup>a</sup>

##### *Herzerkrankungen*

Häufig: Tachykardie\*

##### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Wundkomplikationen\*

##### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Sehr häufig: Pyrexie/Hyperthermie\*

Häufig: Lokale Schmerzen\*

\* siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen unten.

<sup>a</sup> siehe Abschnitt 4.4.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Pyrexie/Hyperthermie*

In den gepoolten Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02, in denen vor und nach Applikation dieses Arzneimittels routinemäßig mit antibakterieller Lösung durchtränkte Wundkompressen aufgelegt wurden (siehe Abschnitt 4.2), wurde bei 15,2 % der NexoBrid-Patienten und bei 11,3 % der Kontrollpatienten, die eine Standardtherapie erhielten, eine Pyrexie oder Hyperthermie beschrieben.

In frühen Studien ohne Applikation von mit antibakterieller Lösung durchtränkten Wundkompressen (Studien MW2001-10-03 und MW2002-04-01) wurde eine Pyrexie oder Hyperthermie bei 35,1 % der NexoBrid-Patienten und bei 8,6 % der Kontrollpatienten, die eine Standardtherapie erhielten, beschrieben.

#### *Lokale Schmerzen*

In den gepoolten Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02, 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 4,0 % der NexoBrid-Patienten und 3,8 % der mit der Standardtherapie behandelten Kontrollpatienten Schmerzen angegeben.

In frühen Studien, in denen NexoBrid-Patienten eine bedarfsgemäße Analgesie erhielten, gaben 23,4 % der NexoBrid-Patienten und 5,7 % der mit der Standardtherapie behandelten Kontrollpatienten Schmerzen an.

#### *Wundinfektion*

In gepoolten Studien, in denen vor und nach Applikation des Arzneimittels routinemäßig mit antibakterieller Lösung durchtränkte Wundkompressen aufgelegt wurden (Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02), lag die Inzidenz von Wundinfektionen in der NexoBrid-Gruppe bei 5,4 % und bei 8,1 % in der Gruppe, die Standardtherapie erhielt.

In gepoolten Studien, die vor Implementierung der routinemäßigen Anwendung von mit antibakterieller Lösung durchtränkten Wundkompressen durchgeführt wurden (Studien MW2001-10-03 und MW2002-04-01), lag die Inzidenz von Wundinfektionen in der NexoBrid-Gruppe bei 7,8 % und bei 0 % in der Gruppe, die Standardtherapie erhielt.

#### *Wundkomplikationen*

Folgende Wundkomplikationen wurden gemeldet: Vertiefung der Wunde, Austrocknung der Wunde, Wiedereröffnung der Wunde, Transplantatverlust/Transplantatversagen und lokale intradermale Hämatome.

In gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02), die 300 mit NexoBrid und 195 mit der Standardtherapie behandelte Patienten umfassten, wurden die folgenden Inzidenzen berichtet: Wundkomplikation bei 3 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 1,5 % der Patienten, die mit der Standardtherapie behandelt wurden, Hauttransplantatverlust/-transplantatversagen bei 3 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 2,5 % der mit der Standardtherapie behandelten Patienten, Wundnekrose bei 1 % sowohl der mit NexoBrid als auch der mit der Standardtherapie behandelten Patienten, lokale intradermale Hämatome bei 0,7 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und keine bei den mit der Standardtherapie behandelten Patienten.

#### *Tachykardie*

In gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02) traten bei 2,7 % der Patienten Tachykardien in zeitlicher Nähe zur Behandlung mit NexoBrid auf. Alternative Ursachen für die Tachykardie (z. B. der Allgemeinzustand nach Verbrennung, schmerzverursachende Eingriffe, Fieber und Dehydratation) sollten in Betracht gezogen werden.

## 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. Dieses Arzneimittel ist für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

## 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**

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: Präparate zur Behandlung von Wunden und Geschwüren, proteolytische Enzyme; ATC-Code: D03BA03.

### Wirkmechanismus

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden insgesamt 467 Patienten mit dem Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain behandelt.

#### *DETECT-Studie (MW2010-03-02) (Phase 3b)*

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, Prüfarzt-verblindete, randomisierte, kontrollierte, dreiarmige Studie mit dem Ziel, die Überlegenheit der Behandlung mit diesem Arzneimittel gegenüber der Gelvehikel-Kontrolle (Placebo) und der Standardbehandlung bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit thermischen Verbrennungen (DPT und/oder FT) mit > 3 % der TBSA und einer Gesamtfläche an Brandwunden von nicht mehr als 30 % der TBSA nachzuweisen. Die mittlere Fläche der Zielwunden (TW) betrug etwa 6 % TBSA.

Die Analysen erfolgten in folgenden Abschnitten: Die erste Analyse wurde am Ende der Akutphase durchgeführt (ab Baseline bis 3 Monate, nachdem der letzte Patient vollständigen Wundverschluss hatte) und die zweite Analyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die Nachuntersuchung nach 12 Monaten erreicht hatte.

Insgesamt wurden 175 Probanden randomisiert (Intend-to-Treat-Kohorte) in einem Verhältnis von 3:3:1 (NexoBrid:Standardtherapie:Gelvehikel), und 169 Probanden wurden behandelt. Die Patienten im Behandlungsarm der Standardtherapie erhielten je nach Ermessen der Prüfarzte eine chirurgische und/oder nicht chirurgische Standardtherapie.

Insgesamt waren die demografischen Daten der Probanden und die Ausgangsmerkmale der Wunden in den Studienarmen vergleichbar. Die Altersspanne lag in der NexoBrid-Gruppe bei 18 bis 75 Jahren, in der Standardtherapiegruppe bei 18 bis 72 Jahren und in der Gelvehikel-Gruppe bei 18 bis 70 Jahren. Es wurden 16 Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren (9,1 %) in die Studie aufgenommen, sieben (9,3 %) davon in der NexoBrid-Gruppe, 5 (6,7 %) Patienten in der Standardtherapiegruppe und 4 (16 %) Patienten in der Gelvehikel-Gruppe. Das Durchschnittsalter in allen 3 Gruppen betrug 41 Jahre, und 65 %, 79 % bzw. 60 % der Probanden in den Gruppen NexoBrid, Standardtherapie bzw. Gelvehikel (Placebo) waren männlich. Die Zielwunde (TW) war der Verbrennungsbereich, der mit NexoBrid, Standardtherapie oder Gel Vehikel behandelt werden sollte (Eschar-Entfernung). Auf den Patienten bezogen war die mittlere Größe der TW-Fläche in der NexoBrid-Gruppe 6,28 % TBSA, in der Standardtherapiegruppe 5,91 % TBSA und in der Gelvehikel-Gruppe 6,53 % TBSA (durchschnittlich 1,7 Zielwunden pro Patient).

Primärer Endpunkt war die Inzidenz der vollständigen ( $> 95$  %) Eschar-Entfernung im Vergleich zum Gelvehikel. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Zeit bis zur vollständigen Eschar-Entfernung, die Verringerung der chirurgischen Belastung und der mit dem Debridement verbundene Blutverlust im Vergleich zur Standardtherapie. Als Sicherheitsendpunkte wurden die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss, die Langzeit-Kosmetik und die Funktion (gemessen mit dem Modified Vancouver Scar Scale (MVSS)) nach dem 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum analysiert.

#### **Inzidenz der vollständigen Eschar-Entfernung in der DETECT-Studie**

	<b>NexoBrid (ER/N)</b>	<b>Gelvehikel (ER/N)</b>	<b>p-Wert</b>
Incidence der vollständigen Eschar-Entfernung	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

ER = Eschar-Entfernung (*Eschar Removal*)

Im Vergleich zur Standardtherapie führte NexoBrid zu einer signifikanten Verringerung der Inzidenz der chirurgischen Eschar-Entfernung (tangente/kleine/Avulsion/Versajet-Exzision und/oder Dermabrasion), der Zeit bis zur vollständigen Eschar-Entfernung und des tatsächlichen Blutverlusts im Zusammenhang mit der Eschar-Entfernung, wie unten dargestellt. Eine ähnliche Wirksamkeit der Eschar-Entfernung wurde bei der älteren Population beobachtet.

#### **Inzidenz der chirurgischen Eschar-Exzision, Zeit bis zur vollständigen Eschar-Entfernung und Blutverlust in der DETECT-Studie**

	<b>NexoBrid (n = 75)</b>	<b>Standardtherapie (n = 75)</b>	<b>p-Wert</b>
Inzidenz der chirurgischen Exzision (Anzahl der Probanden)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p < 0,0001
Mediane Zeit bis zur vollständigen Eschar-Entfernung	1,0 Tage	3,8 Tage	p < 0,0001
Mit der Eschar-Entfernung zusammenhängender Blutverlust <sup>a</sup>	14,2 $\pm$ 512,4 ml	814,5 $\pm$ 1020,3 ml	p < 0,0001

<sup>a</sup> Tatsächlicher Blutverlust, berechnet nach der in McCullough 2004 beschriebenen Methode:

$$ABL = \frac{EBV * (Hb_{vor} - Hb_{nach})}{(Hb_{vor} + Hb_{nach})/2} + V_{WB} + \frac{5}{3}V_{PC}$$

EBV = Geschätztes Blutvolumen wird mit 70 cm<sup>3</sup>/kg\*Gewicht (kg) angenommen; (Hb<sub>vor</sub>- Hb<sub>nach</sub>) = Veränderung des Hb-Werts während der Eschar-Entfernung; V<sub>WB</sub> = Volumen [mL] des während der Eschar-Entfernung transfundierten Vollbluts; V<sub>PC</sub> = Volumen [mL] des während der Eschar-Entfernung transfundierten Erythrozyten-Konzentrats.

#### Langzeitdaten (12 Monate)

Die Phase-III-Studie (DETECT) umfasste eine langfristige Nachbeobachtung zur Beurteilung von Kosmetik und Funktion. Nach 12 Monaten zeigte die Untersuchung der Narben anhand des Modified Vancouver Scar Score (MVSS) vergleichbare Ergebnisse zwischen NexoBrid, Standardtherapie und dem Gelvehikel, mit Durchschnittswerten von 3,70, 5,08 bzw. 5,63. Statistische Analysen zeigten Nichtunterlegenheit (NU) der NexoBrid-Behandlung im Vergleich zur Standardtherapie (vordefinierte NU-Grenze: 1,9 Punkte;  $p < 0,0027$ ).

Die Messungen der Funktionalität und Lebensqualität (QOL) nach 12 Monaten waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Die mittleren Werte der Funktionsskala der unteren Extremitäten (LEFS, *Lower Extremity Functional Scale*) waren bei NexoBrid und der Standardtherapie ähnlich (und beim Gelvehikel geringfügig niedriger). Die mittleren QuickDASH-Scores waren bei Standardtherapie und Gelvehikel ähnlich und bei Nexobrid etwas niedriger. Die Ergebnisse der Bewertung des Bewegungsumfangs (ROM, *Range of Motion*) waren bei NexoBrid und der Standardtherapie ähnlich, der Prozentsatz an Patienten mit abnormalen ROM-Werten war in der Gelvehikel-Gruppe höher. Die langfristige Lebensqualität, gemessen mittels EQ-5D VAS (visuelle Analogskala) und Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), war in den Behandlungsgruppen ähnlich.

### Kardiale Sicherheit

In einer Substudie zur kardialen Sicherheit wurden die EKG-Aufzeichnungen von bis zu 150 Patienten verwendet, um mögliche Auswirkungen dieses Arzneimittels auf EKG-Parameter zu bewerten. Die Studie zeigte keine eindeutigen Auswirkungen von NexoBrid auf Herzfrequenz, PR-Intervall, QRS-Dauer (kardiale Depolarisation) und kardiale Repolarisation (QTc). Es traten keine neuen klinisch relevanten morphologischen EKG-Veränderungen auf, die ein Sicherheits-Signal darstellen.

### *Studie MW2004-02-11 (Phase 3)*

Es handelte sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, unverblindete, konfirmatorische Phase-III-Studie, in der dieses Arzneimittel im Vergleich zur Standardtherapie bei hospitalisierten Patienten mit tiefen Verbrennungen (Grad IIb und/oder III; „deep partial“ und/oder „full thickness“) mit einer Ausdehnung von 5 bis 30 % der TBSA (bei denen aber insgesamt nicht mehr als 30 % der TBSA von Verbrennungen betroffen waren) untersucht wurde. Die mittlere behandelte TW-Fläche als prozentualer Anteil der TBSA betrug für NexoBrid  $5,1 \pm 3,5\%$  und für die Standardtherapie  $5,2 \pm 3,4\%$ .

Die Standardtherapie bestand je nach üblicher Praxis im jeweiligen Prüfbüro 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 NexoBrid-Gruppe 4,4 bis 55,7 Jahre und in der Standardtherapiegruppe 5,1 bis 55,7 Jahre.

Die Wirksamkeit der Schorfentfernung 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. primäre 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.

	NexoBrid	Standardtherapie	p-Wert
<b>Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“), bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war</b>			
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 <sup>1</sup> (Mittelwert ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Mit einem Autotransplantat gedeckte Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“) *</b>			
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
<b>Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“), bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war</b>			
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 <sup>1</sup> (Mittelwert ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss (Zeit ab Einwilligungserklärung)</b>			
Anzahl der Patienten <sup>2</sup>	70	78	
Tage bis zum Verschluss der letzten Wunde (Mittelwert ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Zeit bis zur erfolgreichen Eschar-Entfernung</b>			
Anzahl der Patienten	67	73	
Tage (Mittelwert ± SD) seit Verletzung	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Tage (Mittelwert ± SD) seit Einwilligungserklärung	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Patienten, bei denen keine erfolgreiche Eschar-Entfernung beschrieben wurde	7	8	

<sup>1</sup> Bestimmt bei der ersten operativen Versorgung, wenn mehr als eine Operation erfolgte.

<sup>2</sup> 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.

*Langzeitdaten*

Im Rahmen einer multizentrischen, nicht interventionellen, Prüfarzt-verblindeten Studie (MW2012-01-02) wurde die langfristige Narbenbildung und Lebensqualität bei Erwachsenen und Kindern, die an der Studie MW2004-11-02 teilgenommen hatten, untersucht.

Insgesamt wurden 89 Probanden in die Studie aufgenommen, darunter 72 Erwachsene (> 18 J.) und 17 pädiatrische Probanden. Ein Vergleich der Ausgangscharakteristika zwischen den in MW2012-01-02 eingeschlossenen und den nicht eingeschlossenen Probanden zeigte, dass die eingeschlossene Population repräsentativ für die Studienpopulation von MW-2004-11-02 ist.

Die Bewertung der Narben nach 2–5 Jahren mittels MVSS zeigte vergleichbare Ergebnisse zwischen den Studiengruppen, mit einem mittleren Gesamtscore von 3,12 für NexoBrid und 3,38 für die Standardtherapie ( $p = 0,88$ ).

Die Lebensqualität wurde bei Erwachsenen anhand des SF-36-Fragebogens bewertet. Die Durchschnittswerte für die verschiedenen Parameter stellten sich in der NexoBrid-Gruppe ähnlich wie in der Standardtherapiegruppe dar. Die Gesamtscores für die körperliche Komponente (51,1 bzw. 51,3) und für die geistige Komponente (51,8 bzw. 49,1) waren in der NexoBrid- und der Standardtherapiegruppe vergleichbar.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über die in Studie MW2004-11-02 anhand einer Subgruppenanalyse zu Kindern und Jugendlichen generierten Wirksamkeitsdaten. Die vorliegenden Daten sind begrenzt und dieses Arzneimittel darf bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

	<b>NexoBrid</b>	<b>Standardtherapie</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Grad IIb Verbrennungen, bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war</b>			
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 <sup>1</sup> (Mittelwert $\pm$ SD)	7,3 % $\pm$ 15,7 %	64,9 % $\pm$ 46,4 %	<0,0001
<b>Mit einem Autotransplantat gedeckte Grad IIb Verbrennungen*</b>			
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
<b>Grad IIb und/oder Grad III Verbrennungen, bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war</b>			
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 <sup>1</sup> (Mittelwert $\pm$ SD)	7,9 % $\pm$ 17,6 %	73,3 % $\pm$ 41,1 %	<0,0001
<b>Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss (Zeit ab Einwilligungserklärung)</b>			
Anzahl der Patienten <sup>2</sup>	14	15	
Tage bis zum Verschluss der letzten Wunde (Mittelwert $\pm$ SD)	29,9 $\pm$ 14,3	32,1 $\pm$ 18,9	0,6075
<b>Zeit bis zur erfolgreichen Eschar-Entfernung</b>			
Anzahl der Patienten	14	15	

Tage (Mittelwert ± SD) seit Verletzung	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Tage (Mittelwert ± SD) seit Einwilligungserklärung	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Patienten, bei denen keine erfolgreiche Eschar-Entfernung beschrieben wurde	0	1	

<sup>1</sup> Bestimmt bei der ersten operativen Versorgung, wenn mehr als eine Operation erfolgte.

<sup>2</sup> 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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für dieses Arzneimittel 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).

*Gepoolte Phase-III-Studie (Studien MW2010-03-02 und MW2004-02-11)*

#### Analyse der Daten zum Wundverschluss

In der DETECT-Studie (MW2010-03-02) betrug die gemessene mittlere Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss im NexoBrid-Behandlungsarm 29,35 Tage [SD 19,33] und 27,77 Tage [SD 19,83] im Standardtherapie-Behandlungsarm (geschätzte mediane Dauer: 27 Tage NexoBrid vs. 28 Tage Standardtherapie). Es wurde die Nichtunterlegenheit (7-Tage-Nichtunterlegenheitsgrenze) des NexoBrid-Behandlungsarms im Vergleich zur Standardtherapie festgestellt ( $p = 0,0003$ ).

Die Ergebnisse der gepoolten Daten zum Wundverschluss aus beiden Phase-III-Studien unterstützen die Nichtunterlegenheit des Arzneimittels im Vergleich zur Standardtherapie auf der Grundlage einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 7 Tagen. Basierend auf den gepoolten Daten der DETECT-Studie und der Studie MW2004-02-11 war die Dauer bis zum vollständigen Wundverschluss in der NexoBrid-Gruppe etwas länger als in der Standardtherapiegruppe, wenn sie anhand der tatsächlichen Daten berechnet wurde (Mittelwert 31,7 Tage NexoBrid vs. 29,8 Tage Standardtherapie) oder nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt wurde (Median 30,0 Tage vs. 25,0 Tage). Die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss war mit diesem Arzneimittel weniger als 7 Tage länger als mit der Standardtherapie ( $p$  für Nichtunterlegenheit = 0,0006).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Die gepoolte Analyse der Phase-III-Studien (Studien MW2010-03-02 und MW2004-02-11) zeigte, dass sich der Prozentsatz der Patienten, bei denen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (TEAE) auftraten, in den Gruppen NexoBrid (8,5 %; 15/177) und Standardtherapie (6,7 %; 10/149) ähnlich darstellte (< 2 % Unterschied).

Schwerwiegende TEAE wurden sowohl für NexoBrid (2,8 %) als auch für Standardtherapie (2,7 %) am häufigsten in der System-Organklasse ‚Infektionen und parasitäre Erkrankungen‘ gemeldet.

Nur 2 Ereignisse traten bei mehr als einem Patienten auf (Sepsis bei 3 Patienten in der NexoBrid-Gruppe vs. einem Patienten in der Standardtherapiegruppe, bakterielle Wundinfektion bei 2 Patienten in der NexoBrid-Gruppe vs. einem Patienten in der Standardtherapiegruppe).

Sepsis und bakteriämiebedingte unerwünschte Ereignisse (schwerwiegend und nicht schwerwiegend) wurden mit ähnlicher Häufigkeit in der NexoBrid-Gruppe (2,8%) und der Standardtherapiegruppe (2%) gemeldet.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Explorative pharmakokinetische Analysen wurden an einer Untergruppe von NexoBrid-Patienten durchgeführt, die an der Studie MW2008 09 03 und der Studie MW2010-03-02 (DETECT) teilgenommen hatten, wobei dieselbe bioanalytische Methode verwendet wurde. Die Analysen wurden anhand der NexoBrid-Konzentration im Serum in Abhängigkeit von der Zeit und der Anzahl der Behandlungsanwendungen durchgeführt.

Nach der topischen Anwendung dieses Arzneimittels wurde bei allen Patienten eine systemische Serumexposition festgestellt. Im Allgemeinen scheint das Arzneimittel schnell resorbiert zu werden, mit einem medianen  $T_{max}$ -Wert von 4,0 Stunden (Dauer der Applikation). Die NexoBrid-Exposition wurde mit quantifizierbaren Serumkonzentrationen bis 48 Stunden nach der Applikation der Dosis beobachtet. Bei der Auswertung wurde festgestellt, dass bei der Mehrheit der Patienten nach 72 Stunden keine quantifizierbaren Konzentrationen mehr vorlagen.

Die Expositionsergebnisse aus den Studien MW2008-09-03 und MW2010-03-02 sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Nicht bei allen Patienten lagen Werte über 4 Stunden hinaus vor, so dass die  $AUC_{last}$ -Werte für einige Patienten nur 4 Stunden der Exposition abdecken, während sie für andere Patienten 48 Stunden der Exposition abbilden.

In beiden PK-Studien gab es eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Serum- $C_{max}$ - und - $AUC_{0-4}$ -Werten in Abhängigkeit von der Dosis oder dem prozentualen Anteil an der TBSA, was auf eine Dosis- / Behandlungsbereich-abhängige Zunahme der Exposition hindeutet. Die Tiefe der mit NexoBrid behandelten Wunde hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die systemische Exposition.

#### Zusammenfassung der PK-Parameter\* gemessen in allen Patienten der Studien MW2008-09-03 und MW2010-03-02

Studien-ID	n	$T_{max}$ Median (Bereich) (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{max}/Dosis$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0-4}/Dosis$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{last}$ (h*ng/ml)	$AUC_{last}/Dosis$ (h*ng/ml/g)
<b>Studie MW2008-09-03</b>								
	13	4,0 (0,50–4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1930 ± 648 <sup>a</sup>	103 ± 48,8 <sup>a</sup>	2760 ± 2870	149 ± 147
<b>Studie MW2010-03-02</b>								
	21	4,0 (0,50–12)	200 ± 184 (Min=30,7 ) (Max=830 )	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2500 ± 2330	215 ± 202

\* Werte werden angegeben als Mittel ± SD, mit Ausnahme von  $T_{max}$ , angegeben als Median (Min-Max).

$AUC_{last}$  = Fläche unter der Kurve bis zum letzten messbaren Zeitpunkt;  $AUC_{0-4}$  = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt 4 h;  $C_{max}$  = maximale beobachtete Konzentration;  $T_{max}$ =Zeitpunkt, zu dem die maximale Konzentration beobachtet wurde.

#### Verteilung

Einem Bericht aus der Literatur zufolge bindet Bromelain im Plasma zu etwa 50 % an die humanen Plasma-Antiproteasen  $\alpha_2$ -Makroglobulin und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin.

#### Eliminierung

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 12 und 17 Stunden, was die geringere Präsenz dieses Arzneimittels im Serum 72 Stunden nach der Behandlung stützt.

#### Kinder und Jugendliche

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dieses Arzneimittel verursachte nach Applikation auf intakte Haut von Minischweinen keine signifikanten Reizungen, 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 dieses Arzneimittels 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 dieses Arzneimittel 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**

#### Pulver

Ammoniumsulfat  
Essigsäure

#### Gel

Carbomer 980  
Dinatriumphosphat, wasserfrei  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, 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 Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas), verschlossen mit einem Gummistopfen (Bromobutyl) und bedeckt mit einem Schnappdeckel (Aluminium), sowie 20 g Gel in einer Flasche (Borosilicat, Typ-I-Glas), verschlossen mit einem Gummistopfen und bedeckt mit einem Schraubdeckel (Polypropylen, manipulationssicher).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Flasche mit Gel.

## **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. Beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel ist eine sachgemäße Handhabung, einschließlich des Tragens von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske, erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Das Pulver nicht einatmen, siehe Abschnitt 4.2.

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

### Zubereitung des Gels (Mischen von Pulver und Gel)

- Das Pulver und das Gel sind steril. Das Einmischen des Pulvers in das Gel muss mit aseptischer Technik erfolgen.
- 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.
- 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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland

e-mail: info@mediwound.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/803/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Dezember 2012

Datum der jüngsten Verlängerung: 12. August 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

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

▼ 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 5 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

#### Dosierung

5 g Pulver in 50 g Gel werden auf Brandwunden mit einer Fläche von 2,5 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA, *Total Body Surface Area*) eines Erwachsenen aufgetragen, mit einer Gelschichtdicke von 1,5 bis 3 mm.

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

Es soll für eine Dauer von 4 Stunden auf der Brandwunde belassen werden. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung dieses Arzneimittels 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 bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

#### *Ältere Patienten*

Die Erfahrung bei älteren Patienten (>65 Jahre) ist begrenzt. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

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

Dieses Arzneimittel 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. Hinweise zum Mischen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Nach dem Mischen soll das Gel auf einen sauberen, keratinfreien (vorherige Entfernung von Blasen) und feuchten Wundbereich aufgetragen werden.

Jede Durchstechflasche, das Gel bzw. das rekonstituierte Gel dürfen jeweils nur einmal verwendet werden.

Vor der Applikation des Gels müssen andere auf der Wunde befindliche topische Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) entfernt werden, und die Wunde muss gereinigt werden, da ein mit Arzneimitteln und deren Rückständen gesättigter Eschar die Wirkung und Wirksamkeit des Gels herabsetzen würde.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### *Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels*

Beim Einmischen des Pulvers in das Gel ist eine sachgemäße Handhabung, einschließlich des Tragens von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske, erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Das Pulver nicht einatmen, 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).

- Das enzymatische Debridement ist eine schmerzhafte Prozedur und bedarf einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie. Es muss eine Schmerzbehandlung 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 dem Gel und damit die Eschar-Entfernung durch das Gel verhindert.
- Für die Dauer von 2 Stunden muss eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt werden.
- Vor der Applikation des Gels sind topisch applizierte Antiseptika zu entfernen. Reste von antibakteriellen Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid herabsetzen, da die Wirksamkeit reduziert wird.

- 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 dem Gel verhindern würde.  
Um eine mögliche Reizung abgeschürfter Hautbereiche durch versehentlichen Kontakt mit dem Gel sowie mögliche Blutungen vom Wundbett zu vermeiden, sollten akute Wundbereiche wie Schnittwunden oder Escharotomie-Schnitte mit einer Schicht steriler Fettsalbe oder Schutzsalbe (z.B. Vaseline) 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 des Gels*

- Bereich befeuchten, indem sterile Kochsalzlösung auf den zu behandelnden Bereich gesprüht wird, der von der sterilen Fettsalbe als adhäsive Barriere umrandet wird.
- Das Gel muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Einmischen 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 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 aneinanderhaften und das Gel 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 des Gels*

- Die Entfernung des Gels ist eine schmerzhafte Prozedur und bedarf einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie. Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie mindestens 15 Minuten vor der Entfernung des Gels erhalten.
- Nach 4-stündigem Einwirken des Arzneimittels 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.
- Danach muss die Wunde zunächst gründlich mit einem großen Stück trockenen sterilen Verbandsmulls 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 Verbands 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 Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden. Ebenso ist bei tief-dermalen Wunden („deep partial thickness“; Grad IIb) zu erwägen, diese bald nach dem Debridement mit einem permanenten Hautersatz (z. B. autologes Hauttransplantat) zu versorgen (siehe Abschnitt 4.4).

### 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

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Das Sensibilisierungspotential dieses Arzneimittels (einem proteinhaltigen Produkt) ist zu beachten. Es wurden bei Patienten infolge eines Debridements mit NexoBrid schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie (die sich als Ausschlag, Erythem, Hypotonie, Tachykardie äußerte) gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen wurde ein kausaler Zusammenhang mit diesem Arzneimittel als möglich erachtet, doch sollte auch eine mögliche Allergie auf Begleitmedikamente wie Opioid-Analgetika in Betracht gezogen werden.

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). Im Rahmen einer Studie, in der die Menge an Schwebeteilchen während der NexoBrid-Gelzubereitung untersucht wurde, wurde keine berufsbedingte Gefahr identifiziert.

Zudem kam es zu verzögerten allergischen Hautreaktionen (Cheilitis) nach langfristiger dermaler Exposition (Mundspülung) sowie Verdachtsfällen von Sensibilisierung nach oraler Exposition und nach wiederholter beruflicher Exposition über die Atemwege.

Vor der Anwendung muss eine Allergianamnese erstellt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 6.6).

#### Hautkontakt

Bei Hautkontakt sollte dieses Arzneimittel 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.

#### Analgesie

Das enzymatische Debridement ist eine schmerzhafte Prozedur und darf nur nach einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie durchgeführt werden.

### Brandwunden, für die dieses Arzneimittel nicht empfohlen ist

Die Anwendung 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,
- Brandwunden an den Füßen von Diabetikern mit okklusiver Gefäßerkrankung,
- elektrischen Verbrennungen.

### Brandwunden, für die nur begrenzte oder keine Erfahrung vorliegt

Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Verbrennungen im Bereich des Perineums und der Genitalien.

### Anwendung bei Patienten mit kardiopulmonaler oder pulmonaler Erkrankung

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

### Verbrennungen im Gesicht

Es liegen Berichte in der Literatur zur erfolgreichen Anwendung dieses Arzneimittels bei Verbrennungen im Gesicht vor. Verbrennungschirurgen, die keine Erfahrung mit der Anwendung dieses Arzneimittels haben, sollten nicht mit der Anwendung bei Gesichtsverbrennungen beginnen. NexoBrid muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

### Schutz der Augen

Direkter Augenkontakt muss verhütet werden. Die Augen müssen während der Behandlung von Verbrennungen im Gesicht sorgfältig geschützt werden; dazu wird eine für die Anwendung am Auge geeignete Fettsalbe auf die Augen und eine Paraffin-Salbe als adhäsive Barriere um die Augen herum aufgetragen, um die Augen zu isolieren; die Augen werden dann mit einem okklusiven Film abgedeckt.

Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, müssen die betroffenen Augen mindestens 15 Minuten lang mit viel Wasser gespült werden. Eine Augenärztliche Untersuchung wird vor und nach dem Debridement empfohlen.

### Systemische Resorption

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

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 dieses Arzneimittel nicht auf mehr als 15% der Gesamtkörperoberfläche (TBSA) aufgetragen werden.

### Vorbeugung von Wundkomplikationen

Bei der Anwendung dieses Arzneimittels sind die allgemeinen Prinzipien der Wundbehandlung von Verbrennungen zu beachten. Dazu gehört eine adäquate Abdeckung der exponierten Wundflächen (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien 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 Verzögerung des Wundverschlusses, die mit einem erhöhten Risiko für Wundkomplikationen verbunden sein kann. Daher sollen Wunden mit Bereichen drittgradiger Verbrennung („full thickness“) bzw. Wundbereiche mit tiefen Verbrennungen, die nicht zeitnah über eine Spontanepithelialisierung abheilen werden, so früh wie möglich nach dem NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden (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 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 Allogtransplantat) 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.

### Koagulopathie

Nach oraler Verabreichung von Bromelain wurden in der Literatur als mögliche Wirkungen eine Verringerung der Thrombozytenaggregation und des Fibrinogen-Plasmaspiegels 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 dieses Arzneimittels gab es keine Hinweise auf eine vermehrte Blutungsneigung oder Blutungen am Ort des Debridements.

Die Behandlung sollte nicht bei Patienten mit unkontrollierten Gerinnungsstörungen angewendet werden. Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die unter einer Therapie mit Antikoagulanzen oder anderen Arzneimitteln stehen, die die Blutgerinnung beeinflussen, sowie bei Patienten mit 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 und Anzeichen von Blutungen zu kontrollieren.

### Klinische Überwachung

Neben der routinemäßigen Überwachung von Verbrennungspatienten (z. B. Vitalzeichen/ Volumen-/ Flüssigkeits-/ Elektrolytstatus, großes Blutbild, Albumin-Serumkonzentration und Leberwerte) müssen bei den 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 dieses Arzneimittels müssen alle topisch applizierten Antiseptika entfernt werden. Reste dieser Arzneimittel können die Wirkung dieses Arzneimittels herabsetzen, da seine Wirksamkeit reduziert wird.

Eine sachgemäße Handhabung, einschließlich des Tragens von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske, ist erforderlich. Das Pulver nicht einatmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

##### Arzneimittel mit Einfluss auf die Gerinnung

Nach oraler Verabreichung von Bromelain wurden als mögliche Wirkungen 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. 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).

##### Substrate von CYP2C8 und CYP2C9

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

##### Topische antibakterielle Wirkstoffe

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

##### Fluorouracil und Vincristin

Bromelain kann die Wirkungen von Fluorouracil und Vincristin verstärken. Die Patienten sollten im Hinblick auf eine erhöhte Toxizität überwacht werden.

##### ACE-Hemmer

Bromelain kann die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verstärken und einen stärkeren Blutdruckabfall als erwartet zur Folge haben. Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, sollte der Blutdruck überwacht werden.

##### Benzodiazepine, Barbiturate, Narkotika und Antidepressiva

Bromelain kann die durch bestimmte Arzneimittel (z. B. Benzodiazepine, Barbiturate, Narkotika und Antidepressiva) verursachte Benommenheit verstärken. Dieser Aspekt sollte bei der Dosierung derartiger Arzneimittel berücksichtigt werden.

#### **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 dieses Arzneimittels für eine Beeinflussung der embryonalen/fetalen Entwicklung zulassen (siehe Abschnitt 5.3).

Da die sichere Anwendung des Arzneimittels in der Schwangerschaft noch nicht erwiesen ist, wird seine Anwendung 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 ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Applikation von NexoBrid für mindestens 4 Tage unterbrochen werden.

#### Fertilität

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen dieses Arzneimittels 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 sind eine vorübergehende Pyrexie/Hyperthermie und lokale Schmerzen (Inzidenz von 15,2 % bzw. 4,0 %).

##### 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 dieses Arzneimittels 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.

##### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Häufig: Wundinfektion\*

##### *Erkrankungen des Immunsystems*

Häufig: Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen wie Hautausschlag<sup>a</sup>

Nicht bekannt: Schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie<sup>a</sup>

##### *Herzerkrankungen*

Häufig: Tachykardie\*

##### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Wundkomplikationen\*

##### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Sehr häufig: Pyrexie/Hyperthermie\*

Häufig: Lokale Schmerzen\*

\* siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen unten.

<sup>a</sup> siehe Abschnitt 4.4.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Pyrexie/Hyperthermie*

In den gepoolten Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02, in denen vor und nach Applikation dieses Arzneimittels routinemäßig mit antibakterieller Lösung durchtränkte Wundkompressen aufgelegt wurden (siehe Abschnitt 4.2), wurde bei 15,2 % der NexoBrid-Patienten und bei 11,3 % der Kontrollpatienten, die eine Standardtherapie erhielten, eine Pyrexie oder Hyperthermie beschrieben.

In frühen Studien ohne Applikation von mit antibakterieller Lösung durchtränkten Wundkompressen (Studien MW2001-10-03 und MW2002-04-01) wurde eine Pyrexie oder Hyperthermie bei 35,1 % der NexoBrid Patienten und bei 8,6 % der Kontrollpatienten, die eine Standardtherapie erhielten, beschrieben.

### *Lokale Schmerzen*

In den gepoolten Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02, 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 4,0 % der NexoBrid-Patienten und 3,8 % der mit der Standardtherapie behandelten Kontrollpatienten Schmerzen angegeben.

In frühen Studien, in denen mit NexoBrid behandelte Patienten eine bedarfsgemäße Analgesie erhielten, gaben 23,4 % der NexoBrid-Patienten und 5,7 % der mit der Standardtherapie behandelten Kontrollpatienten Schmerzen an.

### *Wundinfektion*

In gepoolten Studien, in denen vor und nach Applikation des Arzneimittels routinemäßig mit antibakterieller Lösung durchtränkte Wundkompressen aufgelegt wurden (Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02), lag die Inzidenz von Wundinfektionen in der NexoBrid-Gruppe bei 5,4 % und bei 8,1 % in der Gruppe, die Standardtherapie erhielt.

In gepoolten Studien, die vor Implementierung der routinemäßigen Anwendung von mit antibakterieller Lösung durchtränkten Wundkompressen durchgeführt wurden (Studien MW2001-10-03 und MW2002-04-01), lag die Inzidenz von Wundinfektionen in der NexoBrid-Gruppe bei 7,8 % und bei 0 % in der Gruppe, die Standardtherapie erhielt.

### *Wundkomplikationen*

Folgende Wundkomplikationen wurden gemeldet: Vertiefung der Wunde, Austrocknung der Wunde, Wiedereröffnung der Wunde, Transplantatverlust/Transplantatversagen und lokale intradermale Hämatome.

In gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02), die 300 mit NexoBrid und 195 mit der Standardtherapie behandelte Patienten umfassten, wurden die folgenden Inzidenzen berichtet: Wundkomplikation bei 3 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 1,5 % der Patienten, die mit der Standardtherapie behandelt wurden, Hauttransplantatverlust/-transplantatversagen bei 3 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 2,5 % der mit der Standardtherapie behandelten Patienten, Wundnekrose bei 1 % sowohl der mit NexoBrid als auch der mit der Standardtherapie behandelten Patienten, lokale intradermale Hämatome bei 0,7 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und keine bei den mit der Standardtherapie behandelten Patienten.

### *Tachykardie*

In gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02) traten bei 2,7 % der Patienten Tachykardien in zeitlicher Nähe zur Behandlung mit NexoBrid auf. Alternative Ursachen für die Tachykardie (z. B. der Allgemeinzustand nach Verbrennung, schmerzverursachende Eingriffe, Fieber und Dehydratation) sollten in Betracht gezogen werden.

## 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. Dieses Arzneimittel ist für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

#### 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**

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: Präparate zur Behandlung von Wunden und Geschwüren, proteolytische Enzyme; ATC-Code: D03BA03.

#### Wirkmechanismus

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden insgesamt 467 Patienten mit dem Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain behandelt.

#### *DETECT-Studie (MW2010-03-02) (Phase 3b)*

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, Prüfarzt-verblindete, randomisierte, kontrollierte, dreiarmige Studie mit dem Ziel, die Überlegenheit der Behandlung mit diesem Arzneimittel gegenüber der Gelvehikel-Kontrolle (Placebo) und der Standardbehandlung bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit thermischen Verbrennungen (DPT und/oder FT) mit > 3 % der TBSA und einer Gesamtfläche an Brandwunden von nicht mehr als 30 % der TBSA nachzuweisen. Die mittlere Fläche der Zielwunden (TW) betrug etwa 6 % TBSA.

Die Analysen erfolgten in folgenden Abschnitten: Die erste Analyse wurde am Ende der Akutphase durchgeführt (ab Baseline bis 3 Monate, nachdem der letzte Patient vollständigen Wundverschluss hatte) und die zweite Analyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die Nachuntersuchung nach 12 Monaten erreicht hatte.

Insgesamt wurden 175 Probanden randomisiert (Intend-to-Treat-Kohorte) in einem Verhältnis von 3:3:1 (NexoBrid:Standardtherapie:Gelvehikel), und 169 Probanden wurden behandelt. Die Patienten im Behandlungsarm der Standardtherapie erhielten je nach Ermessen der Prüfarzte eine chirurgische und/oder nicht chirurgische Standardtherapie.

Insgesamt waren die demografischen Daten der Probanden und die Ausgangsmerkmale der Wunden in den Studienarmen vergleichbar. Die Altersspanne lag in der NexoBrid-Gruppe bei 18 bis 75 Jahren, in der Standardtherapiegruppe bei 18 bis 72 Jahren und in der Gelvehikel-Gruppe bei 18 bis 70 Jahren. Es wurden 16 Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren (9,1 %) in die Studie aufgenommen, sieben (9,3 %) davon in der NexoBrid-Gruppe, 5 (6,7 %) Patienten in der Standardtherapiegruppe und 4 (16 %) Patienten in der Gelvehikel-Gruppe. Das Durchschnittsalter in allen 3 Gruppen betrug 41 Jahre, und 65 %, 79 % bzw. 60 % der Probanden in den Gruppen NexoBrid, Standardtherapie bzw. Gelvehikel (Placebo) waren männlich. Die Zielwunde (TW) war der Verbrennungsbereich, der mit NexoBrid, Standardtherapie oder Gel Vehikel behandelt werden sollte (Eschar-Entfernung). Auf den Patienten bezogen, war die mittlere Größe der TW-Fläche in der NexoBrid-Gruppe 6,28 % TBSA, in der Standardtherapiegruppe 5,91 % TBSA und in der Gelvehikel-Gruppe 6,53 % TBSA (durchschnittlich 1,7 Zielwunden pro Patient).

Primärer Endpunkt war die Inzidenz der vollständigen ( $> 95$  %) Eschar-Entfernung im Vergleich zum Gelvehikel. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Zeit bis zur vollständigen Eschar-Entfernung, die Verringerung der chirurgischen Belastung und der mit dem Debridement verbundene Blutverlust im Vergleich zur Standardtherapie. Als Sicherheitsendpunkte wurden die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss, die Langzeit-Kosmetik und die Funktion (gemessen mit dem Modified Vancouver Scar Scale (MVSS) nach dem 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum analysiert.

#### **Inzidenz der vollständigen Eschar-Entfernung in der DETECT-Studie**

	<b>NexoBrid (ER/N)</b>	<b>Gelvehikel (ER/N)</b>	<b>p-Wert</b>
Incidence der vollständigen Eschar-Entfernung	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

ER = Eschar-Entfernung (*Eschar Removal*)

Im Vergleich zur Standardtherapie führte NexoBrid zu einer signifikanten Verringerung der Inzidenz der chirurgischen Eschar-Entfernung (tangente/kleine/Avulsion/Versajet-Exzision und/oder Dermabrasion), der Zeit bis zur vollständigen Eschar-Entfernung und des tatsächlichen Blutverlusts im Zusammenhang mit der Eschar-Entfernung, wie unten dargestellt. Eine ähnliche Wirksamkeit der Eschar-Entfernung wurde bei der älteren Population beobachtet.

#### **Inzidenz der chirurgischen Eschar-Exzision, Zeit bis zur vollständigen Eschar-Entfernung und Blutverlust in der DETECT-Studie**

	<b>NexoBrid (n = 75)</b>	<b>Standardtherapie (n = 75)</b>	<b>p-Wert</b>
Inzidenz der chirurgischen Exzision (Anzahl der Probanden)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p < 0,0001
Mediane Zeit bis zur vollständigen Eschar-Entfernung	1,0 Tage	3,8 Tage	p < 0,0001
Mit der Eschar-Entfernung zusammenhängender Blutverlust <sup>a</sup>	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1020,3 ml	p < 0,0001

<sup>a</sup> Tatsächlicher Blutverlust, berechnet nach der in McCullough 2004 beschriebenen Methode:

$$ABL = \frac{EBV * (Hb_{vor} - Hb_{nach})}{(Hb_{vor} + Hb_{nach})/2} + V_{WB} + \frac{5}{3}V_{PC}$$

EBV = Geschätztes Blutvolumen wird mit  $70 \text{ cm}^3/\text{kg} \cdot \text{Gewicht (kg)}$  angenommen;  $(Hb_{vor} - Hb_{nach})$  = Veränderung des Hb-Werts während der Eschar-Entfernung;  $V_{WB}$  = Volumen [mL] des während der Eschar-Entfernung transfundierten Vollbluts;  $V_{PC}$  = Volumen [mL] des während der Eschar-Entfernung transfundierten Erythrozyten-Konzentrats.

#### Langzeitdaten (12 Monate)

Die Phase-III-Studie (DETECT) umfasste eine langfristige Nachbeobachtung zur Beurteilung von Kosmetik und Funktion. Nach 12 Monaten zeigte die Untersuchung der Narben anhand des Modified Vancouver Scar Score (MVSS) vergleichbare Ergebnisse zwischen NexoBrid, Standardtherapie und dem Gelvehikel, mit Durchschnittswerten von 3,70, 5,08 bzw. 5,63. Statistische Analysen zeigten, Nichtunterlegenheit (NU) der NexoBrid-Behandlung im Vergleich zur Standardtherapie (vordefinierte NU-Grenze: 1,9 Punkte;  $p < 0,0027$ ).

Die Messungen der Funktionalität und Lebensqualität (QOL) nach 12 Monaten waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Die mittleren Werte der Funktionsskala der unteren Extremitäten (LEFS, *Lower Extremity Functional Scale*) waren bei NexoBrid und der Standardtherapie ähnlich (und beim Gelvehikel geringfügig niedriger). Die mittleren QuickDASH-Scores waren bei Standardtherapie und Gelvehikel ähnlich und bei NexoBrid etwas niedriger. Die Ergebnisse der Bewertung des Bewegungsumfangs (ROM, *Range of Motion*) waren bei NexoBrid und der Standardtherapie ähnlich, und der Prozentsatz an Patienten mit abnormalen ROM-Werten war in der Gelvehikel-Gruppe höher. Die langfristige Lebensqualität, gemessen mittels EQ-5D VAS (visuelle Analogskala) und Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), war in den Behandlungsgruppen ähnlich.

### Kardiale Sicherheit

In einer Substudie zur kardialen Sicherheit wurden die EKG-Aufzeichnungen von bis zu 150 Patienten verwendet, um mögliche Auswirkungen dieses Arzneimittels auf EKG-Parameter zu bewerten. Die Studie zeigte keine eindeutigen Auswirkungen von NexoBrid auf Herzfrequenz, PR-Intervall, QRS-Dauer (kardiale Depolarisation) und kardiale Repolarisation (QTc). Es traten keine neuen klinisch relevanten morphologischen EKG-Veränderungen auf, die ein Sicherheits-Signal darstellen.

### *Studie MW2004-02-11 (Phase 3)*

Es handelte sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, unverblindete, konfirmatorische Phase-III-Studie, in der dieses Arzneimittel im Vergleich zur Standardtherapie bei hospitalisierten Patienten mit tiefen Verbrennungen (Grad IIb und/oder III; „deep partial“ und/oder „full thickness“) mit einer Ausdehnung von 5 bis 30 % der TBSA (bei denen aber insgesamt nicht mehr als 30 % der TBSA von Verbrennungen betroffen waren) untersucht wurde. Die mittlere behandelte TW-Fläche als prozentualer Anteil der TBSA betrug für NexoBrid  $5,1 \pm 3,5\%$  und für die Standardtherapie  $5,2 \pm 3,4\%$ .

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 NexoBrid-Gruppe 4,4 bis 55,7 Jahre und in der Standardtherapiegruppe 5,1 bis 55,7 Jahre.

Die Wirksamkeit der Schorfentfernung 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. primäre 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.

	<b>NexoBrid</b>	<b>Standardtherapie</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“), bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war</b>			
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 <sup>1</sup> (Mittelwert ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Mit einem Autotransplantat gedeckte Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“)*</b>			
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
<b>Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“), bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war</b>			
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 <sup>1</sup> (Mittelwert ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss (Zeit ab Einwilligungserklärung)</b>			
Anzahl der Patienten <sup>2</sup>	70	78	
Tage bis zum Verschluss der letzten Wunde (Mittelwert ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Zeit bis zur erfolgreichen Eschar-Entfernung</b>			
Anzahl der Patienten	67	73	
Tage (Mittelwert ± SD) seit Verletzung	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Tage (Mittelwert ± SD) seit Einwilligungserklärung	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Patienten, bei denen keine erfolgreiche Eschar-Entfernung beschrieben wurde	7	8	

<sup>1</sup> Bestimmt bei der ersten operativen Versorgung, wenn mehr als eine Operation erfolgte.

<sup>2</sup> 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.

*Langzeitdaten*

Im Rahmen einer multizentrischen, nicht interventionellen, Prüfarzt-verblindeten Studie (MW2012-01-02) wurde die langfristige Narbenbildung und Lebensqualität bei Erwachsenen und Kindern, die an der Studie MW2004-11-02 teilgenommen hatten, untersucht.

Insgesamt wurden 89 Probanden in die Studie aufgenommen, darunter 72 Erwachsene (> 18 J.) und 17 pädiatrische Probanden. Ein Vergleich der Ausgangscharakteristika zwischen den in MW2012-01-02 eingeschlossenen und den nicht eingeschlossenen Probanden zeigte, dass die eingeschlossene Population repräsentativ für die Studienpopulation von MW-2004-11-02 ist.

Die Bewertung der Narben nach 2–5 Jahren mittels MVSS zeigte vergleichbare Ergebnisse zwischen den Studiengruppen mit einem mittleren Gesamtscore von 3,12 für NexoBrid und 3,38 für die Standardtherapie ( $p = 0,88$ ).

Die Lebensqualität wurde bei Erwachsenen anhand des SF-36-Fragebogens bewertet. Die Durchschnittswerte für die verschiedenen Parameter stellten sich in der NexoBrid-Gruppe ähnlich wie in der Standardtherapiegruppe dar. Die Gesamtscores für die körperliche Komponente (51,1 bzw. 51,3) und für die geistige Komponente (51,8 bzw. 49,1) waren in der NexoBrid- und der Standardtherapiegruppe vergleichbar.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über die in Studie MW2004-11-02 anhand einer Subgruppenanalyse zu Kindern und Jugendlichen generierten Wirksamkeitsdaten. Die vorliegenden Daten sind begrenzt und dieses Arzneimittel darf bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

	<b>NexoBrid</b>	<b>Standardtherapie</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Grad IIb Verbrennungen, bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war</b>			
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 <sup>1</sup> (Mittelwert $\pm$ SD)	7,3 % $\pm$ 15,7 %	64,9 % $\pm$ 46,4 %	<0,0001
<b>Mit einem Autotransplantat gedeckte Grad IIb Verbrennungen*</b>			
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
<b>Grad IIb und/oder Grad III Verbrennungen, bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war</b>			
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 <sup>1</sup> (Mittelwert $\pm$ SD)	7,9 % $\pm$ 17,6 %	73,3 % $\pm$ 41,1 %	<0,0001
<b>Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss (Zeit ab Einwilligungserklärung)</b>			
Anzahl der Patienten <sup>2</sup>	14	15	
Tage bis zum Verschluss der letzten Wunde (Mittelwert $\pm$ SD)	29,9 $\pm$ 14,3	32,1 $\pm$ 18,9	0,6075
<b>Zeit bis zur erfolgreichen Eschar-Entfernung</b>			
Anzahl der Patienten	14	15	

Tage (Mittelwert ± SD) seit Verletzung	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Tage (Mittelwert ± SD) seit Einwilligungserklärung	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Patienten, bei denen keine erfolgreiche Eschar-Entfernung beschrieben wurde	0	1	

<sup>1</sup> Bestimmt bei der ersten operativen Versorgung, wenn mehr als eine Operation erfolgte.

<sup>2</sup> 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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für dieses Arzneimittel 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).

*Gepoolte Phase-III-Studie (Studien MW2010-03-02 und MW2004-02-11)*

#### Analyse der Daten zum Wundverschluss

In der DETECT-Studie (MW2010-03-02) betrug die gemessene mittlere Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss im NexoBrid-Behandlungsarm 29,35 Tage [SD 19,33] und 27,77 Tage [SD 19,83] im Standardtherapie-Behandlungsarm (geschätzte mediane Dauer: 27 Tage NexoBrid vs. 28 Tage Standardtherapie). Es wurde die Nichtunterlegenheit (7-Tage-Nichtunterlegenheitsgrenze) des NexoBrid-Behandlungsarms im Vergleich zur Standardtherapie festgestellt ( $p = 0,0003$ ).

Die Ergebnisse der gepoolten Daten zum Wundverschluss aus beiden Phase-III-Studien unterstützen die Nichtunterlegenheit des Arzneimittels im Vergleich zur Standardtherapie auf der Grundlage einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 7 Tagen. Basierend auf den gepoolten Daten der DETECT-Studie und der Studie MW2004-02-11 war die Dauer bis zum vollständigen Wundverschluss in der NexoBrid-Gruppe etwas länger als in der Standardtherapiegruppe, wenn sie anhand der tatsächlichen Daten berechnet wurde (Mittelwert 31,7 Tage NexoBrid vs. 29,8 Tage Standardtherapie) oder nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt wurde (Median 30,0 Tage vs. 25,0 Tage). Die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss war mit diesem Arzneimittel weniger als 7 Tage länger als mit der Standardtherapie ( $p$  für Nichtunterlegenheit = 0,0006).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Die gepoolte Analyse der Phase-III-Studien (Studien MW2010-03-02 und MW2004-02-11) zeigte, dass sich der Prozentsatz der Patienten, bei denen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (TEAE) auftraten, in den Gruppen NexoBrid (8,5 %; 15/177) und Standardtherapie (6,7 %; 10/149) ähnlich darstellte (< 2 % Unterschied).

Schwerwiegende TEAE wurden sowohl für NexoBrid (2,8 %) als auch für Standardtherapie (2,7 %) am häufigsten in der System-Organklasse ‚Infektionen und parasitäre Erkrankungen‘ gemeldet.

Nur 2 Ereignisse traten bei mehr als einem Patienten auf (Sepsis bei 3 Patienten in der NexoBrid-Gruppe vs. einem Patienten in der Standardtherapiegruppe, bakterielle Wundinfektion bei 2 Patienten in der NexoBrid-Gruppe vs. einem Patienten in der Standardtherapiegruppe).

Sepsis und bakteriämiebedingte unerwünschte Ereignisse (schwerwiegend und nicht schwerwiegend) wurden mit ähnlicher Häufigkeit in der NexoBrid-Gruppe (2,8%) und der Standardtherapiegruppe (2,0%) gemeldet.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Explorative pharmakokinetische Analysen wurden an einer Untergruppe von NexoBrid-Patienten durchgeführt, die an der Studie MW2008 09 03 und der Studie MW2010-03-02 (DETECT) teilgenommen hatten, wobei dieselbe bioanalytische Methode verwendet wurde. Die Analysen wurden anhand der NexoBrid-Konzentration im Serum in Abhängigkeit von der Zeit und der Anzahl der Behandlungsanwendungen durchgeführt.

Nach der topischen Anwendung dieses Arzneimittels wurde bei allen Patienten eine systemische Serumexposition festgestellt. Im Allgemeinen scheint das Arzneimittel schnell resorbiert zu werden, mit einem medianen  $T_{max}$ -Wert von 4,0 Stunden (Dauer der Applikation). Die NexoBrid-Exposition wurde mit quantifizierbaren Serumkonzentrationen bis 48 Stunden nach der Applikation der Dosis beobachtet. Bei der Auswertung wurde festgestellt, dass bei der Mehrheit der Patienten nach 72 Stunden keine quantifizierbaren Konzentrationen mehr vorlagen.

Die Expositionsergebnisse aus den Studien MW2008-09-03 und MW2010-03-02 sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Nicht bei allen Patienten lagen Werte über 4 Stunden hinaus vor, so dass die  $AUC_{last}$ -Werte für einige Patienten nur 4 Stunden der Exposition abdecken, während sie für andere Patienten 48 Stunden der Exposition abbilden.

In beiden PK-Studien gab es eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Serum- $C_{max}$ - und - $AUC_{0-4}$ -Werten in Abhängigkeit von der Dosis oder dem prozentualen Anteil an der TBSA, was auf eine Dosis- / Behandlungsbereich- abhängige Zunahme der Exposition hindeutet. Die Tiefe der mit NexoBrid behandelten Wunde hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die systemische Exposition.

#### Zusammenfassung der PK-Parameter\* gemessen in allen Patienten der Studien MW2008-09-03 und MW2010-03-02

Studien-ID	n	$T_{max}$ Median (Bereich) (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{max}/Dosis$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0-4}/Dosis$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{last}$ (h*ng/ml)	$AUC_{last}/Dosis$ (h*ng/ml/g)
<b>Studie MW2008-09-03</b>								
	13	4,0 (0,50–4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1930 ± 648 <sup>a</sup>	103 ± 48,8 <sup>a</sup>	2760 ± 2870	149 ± 147
<b>Studie MW2010-03-02</b>								
	21	4,0 (0,50–12)	200 ± 184 (Min=30,7 ) (Max=830 )	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2500 ± 2330	215 ± 202

\* Werte werden angegeben als Mittel ± SD, mit Ausnahme von  $T_{max}$ , angegeben als Median (Min-Max).

$AUC_{last}$  = Fläche unter der Kurve bis zum letzten messbaren Zeitpunkt;  $AUC_{0-4}$  = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt 4 h;  $C_{max}$  = maximale beobachtete Konzentration;  $T_{max}$ =Zeitpunkt, zu dem die maximale Konzentration beobachtet wurde.

#### Verteilung

Einem Bericht aus der Literatur zufolge bindet Bromelain im Plasma zu etwa 50 % an die humanen Plasma-Antiproteasen  $\alpha_2$ -Makroglobulin und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin.

#### Eliminierung

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 12 und 17 Stunden, was die geringere Präsenz dieses Arzneimittels im Serum 72 Stunden nach der Behandlung stützt.

#### Kinder und Jugendliche

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dieses Arzneimittel verursachte nach Applikation auf intakte Haut von Minischweinen keine signifikanten Reizungen, 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 dieses Arzneimittels 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 dieses Arzneimittel 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**

#### Pulver

Ammoniumsulfat  
Essigsäure

#### Gel

Carbomer 980  
Dinatriumphosphat, wasserfrei  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, 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

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

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Flasche mit Gel.

## 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. Beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel ist eine sachgemäße Handhabung, einschließlich des Tragens von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske, erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Das Pulver nicht einatmen, siehe Abschnitt 4.2.

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

### Zubereitung des Gels (Mischen von Pulver und Gel)

- Das Pulver und das Gel sind steril. Das Einmischen des Pulvers in das Gel muss mit aseptischer Technik erfolgen.
- 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.
- 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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland  
e-mail: info@mediwound.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/803/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Dezember 2012

Datum der jüngsten Verlängerung: 12. August 2022

**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 DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

MediWound Ltd.  
42 Hayarkon St.  
81227 Yavne  
Israel

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
48155 Münster  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Einführung in den einzelnen Mitgliedsstaaten Inhalt und Format der Schulungsprogramme mit den zuständigen nationalen

Behörden abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass bei der Markteinführung alles medizinische Fachpersonal in spezialisierten Verbrennungszentren, von dem angenommen werden kann, dass es NexoBrid anwendet und/oder verordnet, eine spezielle Schulung und ein Paket mit Schulungsmaterialien erhält.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vertreibt NexoBrid kontrolliert und gewährleistet, dass das Produkt erst dann in Zentren zur Verfügung steht, wenn mindestens ein Chirurg des Zentrums eine formale Schulung in der Anwendung von NexoBrid erhalten hat. Diese Bedingung gilt zusätzlich zu dem Schulungsmaterial, das alle potenziellen Anwender erhalten sollen.

Das Schulungsmaterial soll folgendes beinhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage
- Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal

Das Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal soll einen schrittweisen Behandlungsleitfaden enthalten, der über die folgenden wichtigen Elemente informiert:

Vor Verordnung von NexoBrid

- Begrenzung der behandelbaren Gesamtfläche auf 15% der TBSA
- Das Risiko für allergische Reaktionen und eine Kreuzreaktivität sowie die Kontraindikation bei Patienten mit Allergie gegenüber Ananas und Papain bzw. bei früherer Anwendung des Präparats
- Das Risiko einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit kardiopulmonaler Erkrankung

Vor Applikation von NexoBrid

- Notwendigkeit einer Analgesie
- Notwendigkeit, die Wunde zu reinigen und durch folgende Maßnahmen auf die Behandlung vorzubereiten
  - Auflegen einer in antibakterieller Lösung getränkten Wundkomresse für zwei Stunden vor Applikation von NexoBrid
  - Schutz von umgebenden Hautbereichen
- Methode der Zubereitung von NexoBrid und seiner Applikation auf die Wunde

Nach Applikation von NexoBrid

- Entfernen von NexoBrid und aufgelöstem Schorf
- Beurteilung der Wunde und Warnung vor wiederholter Anwendung
- Wundversorgung nach der Behandlung mit NexoBrid mittels
  - Auflegen einer in antibakterieller Lösung getränkten Wundkomresse für zwei Stunden
  - Baldmöglichster Transplantatdeckung nach dem Debridement
- Die Tatsache, dass NexoBrid eine allergische Reaktion, erhöhte Blutungsneigung und schwere lokale Reizung verursachen kann und dass die Patienten auf entsprechende Befunde und Symptome überwacht werden müssen
- Die Tatsache, dass die Patienten auf Befunde und Symptome von Wundinfektionen und systemischen Infektionen untersucht werden müssen

• **VERPFLICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss eine Studie zum enzymatischen Debridement bei Verbrennungspatienten (Kinder und	30/06/2022

Erwachsene) durchführen: Vergleich mit der Standardtherapie (Prüfplan MW2010-03-02), auf Grundlage eines vom CHMP genehmigten Prüfplans.	
--	--

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

NexoBrid 2 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels  
Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert in Bromelain

### **2. WIRKSTOFF(E)**

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).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile des Pulvers: Essigsäure, Ammoniumsulfat.  
Sonstige Bestandteile des Gels: Carbomer 980, wasserfreies Dinatriumphosphat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels

1 Durchstechflasche mit 2 g Pulver  
1 Flasche mit 20 g Gel

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Pulver und Gel müssen vor dem Auftragen gemischt werden.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Anwendung auf der Haut.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht lagern.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland  
e-mail: info@mediwound.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/803/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – 2-D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

NexoBrid-Pulver (Durchstechflasche)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NexoBrid 2 g Pulver zur Herstellung eines Gels  
Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain

### 2. WIRKSTOFF(E)

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).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Essigsäure, Ammoniumsulfat.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Gels  
2 g

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Pulver und Gel müssen vor dem Auftragen gemischt werden.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Anwendung auf der Haut.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland  
e-mail: info@mediwound.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/803/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – 2-D-BARCODE**

**18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Gel zu NexoBrid-Pulver

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gel zu NexoBrid 2 g

### 2. WIRKSTOFF(E)

Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain: nach dem Mischen 0,09 g/g (oder 2 g/22 g Gel).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Carbomer 980, wasserfreies Dinatriumphosphat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Gel  
20 g

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Pulver und Gel müssen vor dem Auftragen gemischt werden.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Anwendung auf der Haut.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht lagern.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland  
e-mail: info@mediwound.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/803/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. ALLGEMEINE VERKAUFSEINSTUFUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – 2-D-BARCODE**

**18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NexoBrid 5 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels  
Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain

### 2. WIRKSTOFF(E)

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).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile des Pulvers: Essigsäure, Ammoniumsulfat.  
Sonstige Bestandteile des Gels: Carbomer 980, wasserfreies Dinatriumphosphat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels

1 Durchstechflasche mit 5 g Pulver  
1 Flasche mit 50 g Gel

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Pulver und Gel müssen vor dem Auftragen gemischt werden.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Anwendung auf der Haut.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht lagern.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland  
e-mail: info@mediwound.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/803/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – 2-D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

NexoBrid-Pulver (Durchstechflasche)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NexoBrid 5 g Pulver zur Herstellung eines Gels  
Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain

### 2. WIRKSTOFF(E)

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).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Essigsäure, Ammoniumsulfat.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Gels  
5 g

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Pulver und Gel müssen vor dem Auftragen gemischt werden.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Anwendung auf der Haut.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland  
e-mail: info@mediwound.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/803/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – 2-D-BARCODE**

**18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Gel zu NexoBrid-Pulver

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gel zu NexoBrid 5 g

### 2. WIRKSTOFF(E)

Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain: nach dem Mischen 0,09 g/g (oder 5 g/55 g Gel).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Carbomer 980, wasserfreies Dinatriumphosphat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Gel  
50 g

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Pulver und Gel müssen vor dem Auftragen gemischt werden.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Anwendung auf der Haut.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht lagern.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland  
e-mail: info@mediwound.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/803/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – 2-D-BARCODE**

**18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **NexoBrid 2 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels** Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist NexoBrid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor NexoBrid angewendet wird?
3. Wie wird NexoBrid angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie wird NexoBrid aufbewahrt?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist NexoBrid und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist NexoBrid**

NexoBrid enthält eine Mischung aus Enzymen, die als „Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain“ bezeichnet werden und aus einem Extrakt aus dem Stamm der Ananaspflanze gewonnen wurden.

##### **Wofür wird NexoBrid angewendet**

NexoBrid wird angewendet, um bei erwachsenen Patienten verbranntes Gewebe (Verbrennungsschorf) von tiefen (Grad IIb) bzw. sehr tiefen (Grad III) Verbrennungswunden der Haut zu entfernen. Die Anwendung von NexoBrid kann bewirken, dass eine chirurgische Entfernung des Verbrennungsschorfs oder eine Hauttransplantation seltener / auf kleinerer Fläche erforderlich ist.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor NexoBrid angewendet wird?**

##### **NexoBrid darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Bromelain sind.
- wenn Sie allergisch gegen Ananas sind.
- wenn Sie allergisch gegen Papain sind.
- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile des Pulvers oder Gels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie in den folgenden Fällen mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor NexoBrid angewendet wird:

- wenn Sie eine Herzerkrankung haben;
- wenn Sie Diabetes haben;
- wenn Sie ein Magengeschwür haben;

- wenn Sie eine Gefäßerkrankung haben (mit Gefäßverschluss);
- wenn Sie Implantate, einen Herzschrittmacher oder einen Gefäßshunt haben;
- wenn Sie Probleme mit Blutungen haben oder wenn Sie Blutverdünner einnehmen;
- wenn Ihre Wunde(n) mit Chemikalien oder anderen gefährlichen Stoffen in Berührung gekommen ist/sind;
- wenn Sie eine Lungenerkrankung haben;
- wenn Ihre Lunge durch Einatmung von Rauch geschädigt wurde oder möglicherweise geschädigt wurde;
- wenn Sie allergisch gegen Latex, Bienenstiche oder Olivenbaumpollen sind. In diesem Fall können Sie auch allergische Reaktionen auf NexoBrid haben.

Allergische Reaktionen können zum Beispiel Atembeschwerden, Hautschwellungen, Nesselsucht, andere Hautreaktionen, Hautrötungen, geringen Blutdruck, schnellen Herzschlag, Beschwerden im Bauchraum oder eine Kombination der genannten Beschwerden verursachen. Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Ihre Pflegekraft, wenn Sie derartige Anzeichen oder Symptome feststellen. Allergische Reaktionen können schwerwiegend sein und eine ärztliche Behandlung erforderlich machen.

Wenn NexoBrid in Kontakt mit der Haut kommt, sollte es mit Wasser abgespült werden. Dadurch wird das Risiko verringert, dass Sie eine allergische Reaktion gegen NexoBrid ausbilden.

Die Anwendung von NexoBrid zur Entfernung von verbranntem Gewebe kann Fieber, eine Entzündung oder Infektion der Wunde und möglicherweise eine Allgemeininfektion nach sich ziehen. Man wird Sie regelmäßig daraufhin untersuchen. Möglicherweise wird man Ihnen Arzneimittel zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen verabreichen.

NexoBrid kann zur Folge haben, dass Ihr Blut weniger gut gerinnt, wodurch sich das Blutungsrisiko erhöht. NexoBrid muss mit Vorsicht angewendet werden, wenn Sie mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Fähigkeit Ihres Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringern (so genannte Blutverdünner), oder wenn Sie eine allgemeine Blutungsneigung, ein Magengeschwür, eine Blutvergiftung oder eine andere Erkrankung haben, die bei Ihnen zu einer Blutung führen könnte. Nach der Behandlung mit NexoBrid wird Ihr Arzt gegebenenfalls Ihre Gerinnungswerte im Blut kontrollieren.

Der direkte Kontakt von NexoBrid mit den Augen ist zu vermeiden. Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, müssen die Augen mindestens 15 Minuten lang mit viel Wasser gespült werden.

Um Wundheilungsproblemen vorzubeugen, wird die Verbrennungswunde sobald wie möglich vorübergehend oder dauerhaft durch einen Hautersatz oder Verband abgedeckt.

NexoBrid sollte nicht auf chemischen Brandwunden, elektrischen Verbrennungen, Verbrennungen an den Füßen von Diabetikern, bei Patienten mit Verschlusskrankheiten der Gefäße oder auf verunreinigten Wunden angewendet werden. Darüber hinaus sollte NexoBrid nicht auf Wunden angewendet werden, in denen es in Kontakt mit körperfremden Materialien (zum Beispiel Implantate, Herzschrittmacher und Gefäßshunts) oder mit großen Blutgefäßen, den Augen oder anderen wichtigen Körperstrukturen kommen könnte.

### **Kinder und Jugendliche**

NexoBrid ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Anwendung von NexoBrid zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Wenn Ihr Arzt Ihnen weitere Arzneimittel verordnet, die die Blutgerinnung beeinflussen, wird er vorsichtig sein und sorgfältig darauf achten, ob es bei Ihnen Hinweise auf eine Störung der

Blutgerinnung oder auf Blutungen gibt. Das ist wichtig, weil NexoBrid die Blutgerinnung beeinträchtigen kann.

NexoBrid kann:

- die Wirkung bestimmter Arzneimittel verstärken, die über Enzyme in der Leber inaktiviert werden, die CYP2C8 und CYP2C9 genannt werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass NexoBrid von der Brandwunde in den Blutkreislauf resorbiert werden kann.  
Zu diesen Arzneimitteln gehören zum Beispiel:
  - Amiodaron (zur Behandlung bestimmter Formen von unregelmäßigem Herzschlag),
  - Amodiaquin und Chloroquin (zur Behandlung von Malaria und bestimmten Entzündungsformen),
  - Fluvastatin (gegen hohe Cholesterin-Werte),
  - Pioglitazon, Rosiglitazon, Repaglinid, Tolbutamid und Glipizid (zur Behandlung des Diabetes mellitus),
  - Paclitaxel und Sorafenib (zur Behandlung von Krebs) und
  - Torasemid (für einen verbesserten Harnfluss),
  - Ibuprofen (zur Behandlung von Fieber, Schmerzen und bestimmten Entzündungsformen),
  - Losartan (zur Behandlung von Bluthochdruck),
  - Celecoxib (zur Behandlung bestimmter Entzündungsformen),
  - Warfarin (zur Hemmung der Blutgerinnung) und
  - Phenytoin (zur Behandlung der Epilepsie).
- Ihre Reaktion auf die Krebsmedikamente Fluorouracil und Vincristin verstärken.
- einen unerwünschten Blutdruckabfall verursachen, wenn Sie ACE-Hemmer genannte Arzneimittel erhalten, die bei Bluthochdruck und anderen Erkrankungen angewendet werden.
- Benommenheit/Schläfrigkeit verstärken, wenn es gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die Benommenheit verursachen. Zu diesen Arzneimitteln gehören beispielsweise Schlafmittel, sogenannte Tranquilizer, einige Schmerzmittel und Antidepressiva.
- Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod auf der Wunde können die Wirksamkeit des Arzneimittels vermindern.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob Sie eines der genannten Arzneimittel einnehmen, fragen Sie bitte Ihren Arzt, bevor NexoBrid angewendet wird.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von NexoBrid in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Als Vorsichtsmaßnahme sollen Sie nach Anwendung von NexoBrid mindestens 4 Tage lang nicht stillen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

### **3. Wie wird NexoBrid angewendet?**

NexoBrid ist ausschließlich für die Anwendung durch spezialisiertes Personal in Verbrennungskliniken bestimmt. Es wird direkt vor der Anwendung zubereitet und von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal aufgetragen.

2 g NexoBrid-Pulver gemischt in 20 g Gel werden 1,5 bis 3 Millimeter dick auf Brandwunden mit einer Fläche von 1 % der Körperoberfläche eines Erwachsenen aufgetragen.

Das Gel soll 4 Stunden auf der Wunde verbleiben und dann entfernt werden. Eine zweite und nachfolgende Anwendungen werden nicht empfohlen.

- NexoBrid soll auf nicht mehr als 15 % der Gesamtkörperoberfläche aufgetragen werden

Hinweise zur Herstellung des NexoBrid-Gels sind am Ende dieser Packungsbeilage in dem für Ärzte und medizinisches Fachpersonal bestimmten Abschnitt aufgeführt.

NexoBrid-Pulver wird vor dem Auftragen auf eine Verbrennungswunde in ein Gel gemischt. Es soll innerhalb von 15 Minuten nach dem Einmischen in das Gel aufgetragen werden.

- NexoBrid wird auf eine saubere und feuchte Wunde aufgetragen, die frei von Blasen ist.
- Andere Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) werden von der Wunde entfernt, bevor NexoBrid aufgetragen wird.
- Vor der Anwendung von NexoBrid wird für 2 Stunden eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt.
- Sie werden spätestens 15 Minuten vor der Anwendung und vor der Entfernung von NexoBrid angemessene Arzneimittel zur Vorbeugung und Linderung von Schmerzen erhalten.
- Nachdem NexoBrid gemeinsam mit dem abgestorbenen Gewebe von der Wunde entfernt wurde, wird für weitere 2 Stunden eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt.
- Die Durchstechflasche mit dem Pulver, die Gel-Flasche und das zubereitete gemischte Gel dürfen jeweils nur einmal verwendet werden.

#### **Wenn zu viel NexoBrid aufgetragen wurde**

Wenn zu viel NexoBrid-Gel auf eine Verbrennungswunde aufgetragen wurde, kann das überschüssige Gel abgewischt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es können allergische Reaktionen auf NexoBrid auftreten, die zum Beispiel Atemprobleme, Hautschwellungen, Nesselsucht, Hautrötungen, geringen Blutdruck, schnellen Herzschlag und Übelkeit/Erbrechen/Magenkrämpfe oder eine Kombination aus diesen Beschwerden hervorrufen können. Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Ihre Pflegekraft, wenn Sie derartige Symptome oder Anzeichen feststellen.

##### **Sehr häufig** (können mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Fieber.

##### **Häufig** (können bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Schmerzen (auch wenn Schmerzmittel verabreicht wurden, die den Schmerzen, die durch die Entfernung von verbranntem Gewebe verursacht werden, vorbeugen oder diese lindern sollen)
- Infektion der Verbrennungswunde
  - Wundkomplikationen wie: Wiederaufgehen und Austrocknung der Wunden sowie Absterben bzw. mangelndes Angehen von Hauttransplantaten
- Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen wie Hautausschlag
- Schneller Herzschlag

##### **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwerwiegende allergische Reaktionen wie Anaphylaxie.

## **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 NexoBrid aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen NexoBrid nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche, Flasche und Schachtel nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

NexoBrid muss aufrecht gelagert werden, damit das Gel am Boden der Flasche bleibt. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

NexoBrid muss innerhalb von 15 Minuten nach Mischung von Pulver und Gel aufgetragen werden.

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 NexoBrid enthält**

- Der Wirkstoff (im Pulver in der Durchstechflasche) ist ein Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain: eine Durchstechflasche enthält 2 g; nach dem Mischen entspricht dies 0,09 g/g Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - o Pulver: Ammoniumsulfat und Essigsäure;
  - o Gel: Carbomer 980, wasserfreies Dinatriumphosphat, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie NexoBrid aussieht und Inhalt der Packung**

Dieses Arzneimittel wird als Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels vertrieben (Pulver in einer Durchstechflasche (2 g) und Gel in einer Flasche (20 g)); Packungsgröße: 1 (eine Packung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver und eine Flasche mit Gel).

Das Pulver ist gebrochen weiß bis leicht hellbraun. Das Gel ist durchsichtig und farblos.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

**Hersteller**

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
48155 Münster  
Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im****Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung und Anwendung

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

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

Vor der Applikation von NexoBrid müssen andere topisch applizierte Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) von der Wunde entfernt und die Wunde gereinigt werden.

*Vorbereitung des Patienten und der Wunde*

- Die mit NexoBrid behandelte Wundfläche darf insgesamt nicht mehr als 15 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA) betragen.
- Das enzymatische Debridement ist eine schmerzhafte Prozedur und bedarf einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie. Es muss eine Schmerzbehandlung 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 Schorfentfernung 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 dieser Arzneimittel können die Wirkung von NexoBrid herabsetzen, da die Wirksamkeit reduziert wird.
- 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 (mit Hilfe eines Spenders) auf. Die Paraffin-Schicht darf nicht in Kontakt mit dem zu behandelnden Bereich kommen, um zu verhindern, dass sie den Eschar bedeckt und dadurch den direkten Kontakt zwischen dem Verbrennungsschorf und NexoBrid verhindern würde.  
Um eine mögliche Reizung abgeschürfter Hautbereiche durch versehentlichen Kontakt mit NexoBrid sowie mögliche Blutungen vom Wundbett zu vermeiden, sollten akute Wundbereiche wie Schnittwunden oder Escharotomie-Schnitte mit einer Schicht steriler Fettsalbe oder Schutzsalbe (z.B. Vaseline) geschützt werden.
- Die Brandwunde muss mit steriler isotonischer Natriumchloridlösung [9 mg/ml (0,9 %)] besprüht und während der Applikation dieses Arzneimittels feucht gehalten werden.

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

- Das NexoBrid-Pulver und das Gel sind steril. Das Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel muss mit aseptischer Technik erfolgen. Das Pulver nicht einatmen. Das Tragen von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske sind erforderlich.
- Beim Öffnen der Durchstechflasche mit dem NexoBrid-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.
- NexoBrid-Pulver wird dann in die dazugehörige Flasche mit dem Gel gegeben.
- NexoBrid-Pulver muss gründlich mit dem Gel gemischt werden, bis eine homogene, leicht hellbraune bis bräunliche Mischung entsteht. In der Regel müssen NexoBrid-Pulver und Gel hierfür 1 bis 2 Minuten gemischt werden.
- NexoBrid-Gel sollte am Bett des Patienten zubereitet werden.

### *Applikation von NexoBrid*

- Bereich befeuchten, indem sterile Kochsalzlösung auf den zu behandelnden Bereich gesprüht wird, der von der sterilen Fettsalbe als adhäsive Barriere umrandet wird.
- NexoBrid muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Einmischen des Pulvers in das Gel topisch auf die befeuchtete Verbrennungswunde aufgetragen werden. Tragen Sie das Präparat in einer Schicht von 1,5 bis 3 Millimetern Dicke auf.
- Anschließend muss die Wunde mit einem sterilen okklusiven Folienverband abgedeckt werden, der an der 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 Paraffin-Salbe leicht andrücken, stellen Sie sicher, dass der okklusive Folienverband und die adhäsive Barriere aneinanderhaften 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*

- Die Entfernung von NexoBrid ist eine schmerzhafteste Prozedur und bedarf einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie. Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie mindestens 15 Minuten vor der Entfernung von NexoBrid erhalten.
- Nach 4-stündigem Einwirken von NexoBrid ist der Okklusivverband mit aseptischer Technik abzunehmen.
- Die adhäsive Barriere 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.
- Danach muss die Wunde zunächst gründlich mit einem großen Stück trockenen sterilen Verbandsmulls 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 Eschar 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 vorübergehendem oder permanentem Hautersatz gedeckt oder mit einem Verband bedeckt werden, um eine Austrocknung und/oder die Bildung von Pseudoschorf („Pseudoeschar“) und/oder Infektionen zu vermeiden.
- Vor einer permanenten oder vorübergehenden Deckung durch einen Hautersatz muss ein durchtränkter „Wet-to-dry“-Verband auf die frisch debridierte Wundfläche aufgelegt werden.
- Vor Aufbringen des Transplantats oder primären Verbands muss das debridierte Wundbett gesäubert und angefrischt werden, z. B. durch Bürsten oder Abschaben, um ein Anhaften zu ermöglichen.
- Wundbereiche mit tiefer bzw. 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) sorgfältig zu erwägen, diese bald nach dem NexoBrid-Debridement mit einer permanenten Hautdeckung (z. B. einem autologen Hauttransplantat) zu versorgen.

### Empfehlungen für die sichere Handhabung

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

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. Beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel ist eine sachgemäße Handhabung, einschließlich des Tragens von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske, erforderlich. Das Pulver nicht einatmen.

Der versehentliche Kontakt von NexoBrid mit den Augen ist zu vermeiden. Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, die betroffenen Augen mindestens 15 Minuten lang mit viel Wasser spülen. Bei Kontakt mit der Haut, NexoBrid mit Wasser abwaschen.

### Beseitigung

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

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **NexoBrid 5 g Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels** Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist NexoBrid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor NexoBrid angewendet wird?
3. Wie wird NexoBrid angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie wird NexoBrid aufbewahrt?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist NexoBrid und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist NexoBrid**

NexoBrid enthält eine Mischung aus Enzymen, die als „Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain“ bezeichnet werden und aus einem Extrakt aus dem Stamm der Ananaspflanze gewonnen wurden.

##### **Wofür wird NexoBrid angewendet**

NexoBrid wird angewendet, um bei erwachsenen Patienten verbranntes Gewebe (Verbrennungsschorf) von tiefen (Grad IIb) bzw. sehr tiefen (Grad III) Verbrennungswunden der Haut zu entfernen. Die Anwendung von NexoBrid kann bewirken, dass eine chirurgische Entfernung des Verbrennungsschorfs oder eine Hauttransplantation seltener / auf kleinerer Fläche erforderlich ist.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor NexoBrid angewendet wird?**

##### **NexoBrid darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Bromelain sind.
- wenn Sie allergisch gegen Ananas sind.
- wenn Sie allergisch gegen Papain sind.
- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile des Pulvers oder Gels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie in den folgenden Fällen mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor NexoBrid angewendet wird:

- wenn Sie eine Herzerkrankung haben;
- wenn Sie Diabetes haben;
- wenn Sie ein Magengeschwür haben;

- wenn Sie eine Gefäßerkrankung haben (mit Gefäßverschluss);
- wenn Sie Implantate, einen Herzschrittmacher oder einen Gefäßshunt haben;
- wenn Sie Probleme mit Blutungen haben oder wenn Sie Blutverdünner einnehmen;
- wenn Ihre Wunde(n) mit Chemikalien oder anderen gefährlichen Stoffen in Berührung gekommen ist/sind;
- wenn Sie eine Lungenerkrankung haben;
- wenn Ihre Lunge durch Einatmung von Rauch geschädigt wurde oder möglicherweise geschädigt wurde;
- wenn Sie allergisch gegen Latex, Bienenstiche oder Olivenbaumpollen sind. In diesem Fall können Sie auch allergische Reaktionen auf NexoBrid haben.

Allergische Reaktionen können zum Beispiel Atembeschwerden, Hautschwellungen, Nesselsucht, andere Hautreaktionen, Hautrötungen, geringen Blutdruck, schnellen Herzschlag, Beschwerden im Bauchraum oder eine Kombination der genannten Beschwerden verursachen. Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Ihre Pflegekraft, wenn Sie derartige Anzeichen oder Symptome feststellen. Allergische Reaktionen können schwerwiegend sein und eine ärztliche Behandlung erforderlich machen.

Wenn NexoBrid in Kontakt mit der Haut kommt, sollte es mit Wasser abgespült werden. Dadurch wird das Risiko verringert, dass Sie eine allergische Reaktion gegen NexoBrid ausbilden.

Die Anwendung von NexoBrid zur Entfernung von verbranntem Gewebe kann Fieber, eine Entzündung oder Infektion der Wunde und möglicherweise eine Allgemeininfektion nach sich ziehen. Man wird Sie regelmäßig daraufhin untersuchen. Möglicherweise wird man Ihnen Arzneimittel zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen verabreichen.

NexoBrid kann zur Folge haben, dass Ihr Blut weniger gut gerinnt, wodurch sich das Blutungsrisiko erhöht. NexoBrid muss mit Vorsicht angewendet werden, wenn Sie mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Fähigkeit Ihres Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringern (so genannte Blutverdünner), oder wenn Sie eine allgemeine Blutungsneigung, ein Magengeschwür, eine Blutvergiftung oder eine andere Erkrankung haben, die bei Ihnen zu einer Blutung führen könnte. Nach der Behandlung mit NexoBrid wird Ihr Arzt gegebenenfalls Ihre Gerinnungswerte im Blut kontrollieren.

Der direkte Kontakt von NexoBrid mit den Augen ist zu vermeiden. Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, müssen die Augen mindestens 15 Minuten lang mit viel Wasser gespült werden.

Um Wundheilungsproblemen vorzubeugen, wird die Verbrennungswunde sobald wie möglich vorübergehend oder dauerhaft durch einen Hautersatz oder Verband abgedeckt.

NexoBrid sollte nicht auf chemischen Brandwunden, elektrischen Verbrennungen, Verbrennungen an den Füßen von Diabetikern, bei Patienten mit Verschlusskrankheiten der Gefäße oder auf verunreinigten Wunden angewendet werden. Darüber hinaus sollte NexoBrid nicht auf Wunden angewendet werden, in denen es in Kontakt mit körperfremden Materialien (zum Beispiel Implantate, Herzschrittmacher und Gefäßshunts) oder mit großen Blutgefäßen, den Augen oder anderen wichtigen Körperstrukturen kommen könnte.

### **Kinder und Jugendliche**

NexoBrid ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Anwendung von NexoBrid zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Wenn Ihr Arzt Ihnen weitere Arzneimittel verordnet, die die Blutgerinnung beeinflussen, wird er vorsichtig sein und sorgfältig darauf achten, ob es bei Ihnen Hinweise auf eine Störung der

Blutgerinnung oder auf Blutungen gibt. Das ist wichtig, weil NexoBrid die Blutgerinnung beeinträchtigen kann.

NexoBrid kann:

- die Wirkung bestimmter Arzneimittel verstärken, die über Enzyme in der Leber inaktiviert werden, die CYP2C8 und CYP2C9 genannt werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass NexoBrid von der Brandwunde in den Blutkreislauf resorbiert werden kann.  
Zu diesen Arzneimitteln gehören zum Beispiel:
  - Amiodaron (zur Behandlung bestimmter Formen von unregelmäßigem Herzschlag),
  - Amodiaquin und Chloroquin (zur Behandlung von Malaria und bestimmten Entzündungsformen),
  - Fluvastatin (gegen hohe Cholesterin-Werte),
  - Pioglitazon, Rosiglitazon, Repaglinid, Tolbutamid und Glipizid (zur Behandlung des Diabetes mellitus),
  - Paclitaxel und Sorafenib (zur Behandlung von Krebs) und
  - Torasemid (für einen verbesserten Harnfluss),
  - Ibuprofen (zur Behandlung von Fieber, Schmerzen und bestimmten Entzündungsformen),
  - Losartan (zur Behandlung von Bluthochdruck),
  - Celecoxib (zur Behandlung bestimmter Entzündungsformen),
  - Warfarin (zur Hemmung der Blutgerinnung) und
  - Phenytoin (zur Behandlung der Epilepsie).
- Ihre Reaktion auf die Krebsmedikamente Fluorouracil und Vincristin verstärken.
- einen unerwünschten Blutdruckabfall verursachen, wenn Sie ACE-Hemmer genannte Arzneimittel erhalten, die bei Bluthochdruck und anderen Erkrankungen angewendet werden.
- Benommenheit/Schläfrigkeit verstärken, wenn es gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die Benommenheit verursachen. Zu diesen Arzneimitteln gehören beispielsweise Schlafmittel, sogenannte Tranquilizer, einige Schmerzmittel und Antidepressiva.
- Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod auf der Wunde können die Wirksamkeit des Arzneimittels vermindern.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob Sie eines der genannten Arzneimittel einnehmen, fragen Sie bitte Ihren Arzt, bevor NexoBrid angewendet wird.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von NexoBrid in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Als Vorsichtsmaßnahme sollen Sie nach Anwendung von NexoBrid mindestens 4 Tage lang nicht stillen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

### **3. Wie wird NexoBrid angewendet?**

NexoBrid ist ausschließlich für die Anwendung durch spezialisiertes Personal in Verbrennungskliniken bestimmt. Es wird direkt vor der Anwendung zubereitet und von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal aufgetragen.

5 g NexoBrid-Pulver gemischt in 50 g Gel werden 1,5 bis 3 Millimeter dick auf Brandwunden mit einer Fläche von 2,5 % der Körperoberfläche eines Erwachsenen aufgetragen.

Das Gel soll 4 Stunden auf der Wunde verbleiben und dann entfernt werden. Eine zweite und nachfolgende Anwendungen werden nicht empfohlen.

- NexoBrid soll auf nicht mehr als 15 % der Gesamtkörperoberfläche aufgetragen werden

Hinweise zur Herstellung des NexoBrid-Gels sind am Ende dieser Packungsbeilage in dem für Ärzte und medizinisches Fachpersonal bestimmten Abschnitt aufgeführt.

NexoBrid-Pulver wird vor dem Auftragen auf eine Verbrennungswunde in ein Gel gemischt. Es soll innerhalb von 15 Minuten nach dem Einmischen in das Gel aufgetragen werden.

- NexoBrid wird auf eine saubere und feuchte Wunde aufgetragen, die frei von Blasen ist.
- Andere Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) werden von der Wunde entfernt, bevor NexoBrid aufgetragen wird.
- Vor der Anwendung von NexoBrid wird für 2 Stunden eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt.
- Sie werden spätestens 15 Minuten vor der Anwendung und vor der Entfernung von NexoBrid angemessene Arzneimittel zur Vorbeugung und Linderung von Schmerzen erhalten.
- Nachdem NexoBrid gemeinsam mit dem abgestorbenen Gewebe von der Wunde entfernt wurde, wird für weitere 2 Stunden eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt.
- Die Durchstechflasche mit dem Pulver, die Gel-Flasche und das zubereitete gemischte Gel dürfen jeweils nur einmal verwendet werden.

#### **Wenn zu viel NexoBrid aufgetragen wurde**

Wenn zu viel NexoBrid-Gel auf eine Verbrennungswunde aufgetragen wurde, kann das überschüssige Gel abgewischt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es können allergische Reaktionen auf NexoBrid auftreten, die zum Beispiel Atemprobleme, Hautschwellungen, Nesselsucht, Hautrötungen, geringen Blutdruck, schnellen Herzschlag und Übelkeit/Erbrechen/Magenkrämpfe oder eine Kombination aus diesen Beschwerden hervorrufen können. Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Ihre Pflegekraft, wenn Sie derartige Symptome oder Anzeichen feststellen.

#### **Sehr häufig** (können mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Fieber.

#### **Häufig** (können bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Schmerzen (auch wenn Schmerzmittel verabreicht wurden, die den Schmerzen, die durch die Entfernung von verbranntem Gewebe verursacht werden, vorbeugen oder diese lindern sollen)
- Infektion der Verbrennungswunde
  - Wundkomplikationen wie: Wiederaufgehen und Austrocknung der Wunden sowie Absterben bzw. mangelndes Angehen von Hauttransplantaten
- Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen wie Hautausschlag
- Schneller Herzschlag

#### **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwerwiegende allergische Reaktionen wie Anaphylaxie

## 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 NexoBrid aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen NexoBrid nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche, Flasche und Schachtel nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

NexoBrid muss aufrecht gelagert werden, damit das Gel am Boden der Flasche bleibt. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

NexoBrid muss innerhalb von 15 Minuten nach Mischung von Pulver und Gel aufgetragen werden.

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 NexoBrid enthält

- Der Wirkstoff (im Pulver in der Durchstechflasche) ist ein Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain: eine Durchstechflasche enthält 5 g; nach dem Mischen entspricht dies 0,09 g/g Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - o Pulver: Ammoniumsulfat und Essigsäure;
  - o Gel: Carbomer 980, wasserfreies Dinatriumphosphat, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie NexoBrid aussieht und Inhalt der Packung

NexoBrid wird als Pulver und Gel zur Herstellung eines Gels vertrieben (Pulver in einer Durchstechflasche (5 g) und Gel in einer Flasche (50 g)); Packungsgröße: 1 (eine Packung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver und eine Flasche mit Gel).

Das Pulver ist gebrochen weiß bis leicht hellbraun. Das Gel ist durchsichtig und farblos.

### Pharmazeutischer Unternehmer

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Deutschland  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

**Hersteller**

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
48155 Münster  
Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im****Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung und Anwendung

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

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

Vor der Applikation von NexoBrid müssen andere topisch applizierte Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) von der Wunde entfernt und die Wunde gereinigt werden.

*Vorbereitung des Patienten und der Wunde*

- Die mit NexoBrid behandelte Wundfläche darf insgesamt nicht mehr als 15 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA) betragen.
- Das enzymatische Debridement ist eine schmerzhafteste Prozedur und bedarf einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie. Es muss eine Schmerzbehandlung 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 Schorfentfernung 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 dieser Arzneimittel können die Wirkung von NexoBrid herabsetzen, da die Wirksamkeit reduziert wird.
- 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 (mit Hilfe eines Spenders) auf. Die Paraffin-Schicht darf nicht in Kontakt mit dem zu behandelnden Bereich kommen, um zu verhindern, dass sie den Eschar bedeckt und dadurch den direkten Kontakt zwischen dem Verbrennungsschorf und NexoBrid verhindern würde.  
Um eine mögliche Reizung abgeschürfter Hautbereiche durch versehentlichen Kontakt mit NexoBrid sowie mögliche Blutungen vom Wundbett zu vermeiden, sollten akute Wundbereiche wie Schnittwunden oder Escharotomie-Schnitte mit einer Schicht steriler Fettsalbe oder Schutzsalbe (z.B. Vaseline) geschützt werden.
- Die Brandwunde muss mit steriler isotonischer Natriumchloridlösung [9 mg/ml (0,9 %)] besprüht und während der Applikation dieses Arzneimittels feucht gehalten werden.

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

- Das NexoBrid-Pulver und das Gel sind steril. Das Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel muss mit aseptischer Technik erfolgen. Das Pulver nicht einatmen. Das Tragen von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske sind erforderlich.
- Beim Öffnen der Durchstechflasche mit dem NexoBrid-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.
- NexoBrid-Pulver wird dann in die dazugehörige Flasche mit dem Gel gegeben.
- NexoBrid-Pulver muss gründlich mit dem Gel gemischt werden, bis eine homogene, leicht hellbraune bis bräunliche Mischung entsteht. In der Regel müssen NexoBrid-Pulver und Gel hierfür 1 bis 2 Minuten gemischt werden.
- NexoBrid-Gel sollte am Bett des Patienten zubereitet werden.

### *Applikation von NexoBrid*

- Bereich befeuchten, indem sterile Kochsalzlösung auf den zu behandelnden Bereich gesprüht wird, der von der sterilen Fettsalbe als adhäsive Barriere umrandet wird.
- NexoBrid muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Einmischen des Pulvers in das Gel topisch auf die befeuchtete Verbrennungswunde aufgetragen werden. Tragen Sie das Präparat in einer Schicht von 1,5 bis 3 Millimetern Dicke auf.
- Anschließend muss die Wunde mit einem sterilen okklusiven Folienverband abgedeckt werden, der an der 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 Paraffin-Salbe leicht andrücken, stellen Sie sicher, dass der okklusive Folienverband und die adhäsive Barriere aneinanderhaften 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*

- Die Entfernung von NexoBrid ist eine schmerzhafte Prozedur und bedarf einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie. Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie mindestens 15 Minuten vor der Entfernung von NexoBrid erhalten.
- Nach 4-stündigem Einwirken von NexoBrid ist der Okklusivverband mit aseptischer Technik abzunehmen.
- Die adhäsive Barriere 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.
- Danach muss die Wunde zunächst gründlich mit einem großen Stück trockenen sterilen Verbandsmulls 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 Eschar 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 vorübergehendem oder permanentem Hautersatz gedeckt oder mit einem Verband bedeckt werden, um eine Austrocknung und/oder die Bildung von Pseudoschorf („Pseudoeschar“) und/oder Infektionen zu vermeiden.
- Vor einer permanenten oder vorübergehenden Deckung durch einen Hautersatz muss ein durchtränkter „Wet-to-dry“-Verband auf die frisch debridierte Wundfläche aufgelegt werden.
- Vor Aufbringen des Transplantats oder primären Verbands muss das debridierte Wundbett gesäubert und angefrischt werden, z. B. durch Bürsten oder Abschaben, um ein Anhaften zu ermöglichen.
- Wundbereiche mit tiefer bzw. 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) sorgfältig zu erwägen, diese bald nach dem NexoBrid-Debridement mit einer permanenten Hautdeckung (z. B. einem autologen Hauttransplantat) zu versorgen.

### Empfehlungen für die sichere Handhabung

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

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. Beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel ist eine sachgemäße Handhabung, einschließlich des Tragens von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske, erforderlich. Das Pulver nicht einatmen.

Der versehentliche Kontakt von NexoBrid mit den Augen ist zu vermeiden. Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, die betroffenen Augen mindestens 15 Minuten lang mit viel Wasser spülen. Bei Kontakt mit der Haut, NexoBrid mit Wasser abwaschen.

### Beseitigung

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