

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

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

Dosierung

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

Anwendung auf der Haut.

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

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

Vor der Applikation von NexoBrid müssen andere auf der Wunde befindliche topische Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) entfernt werden, und die Wunde muss gereinigt werden. Für Hinweise zur Herstellung von NexoBrid-Gel siehe Abschnitt 6.6.

Vorbereitung des Patienten und der Wunde

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

- Es muss eine Analgesie erfolgen, wie sie bei großen Verbandswechseln üblich ist. Diese sollte mindestens 15 Minuten vor Applikation von NexoBrid beginnen.
- Die Wunde muss gründlich gereinigt und die oberflächliche Keratinschicht oder Blasen müssen vom Wundbereich entfernt werden, da Keratin den direkten Kontakt zwischen dem Verbrennungsschorf und NexoBrid und damit die Eschar-Entfernung durch NexoBrid verhindert.
- Für die Dauer von 2 Stunden muss eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt werden.
- Vor der Applikation von NexoBrid sind topisch applizierte Antiseptika zu entfernen. Reste von antibakteriellen Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid beeinflussen und die Wirksamkeit beeinträchtigen.
- Der Bereich, von dem der Verbrennungsschorf abgelöst werden soll, muss mit einer haftenden sterilen Paraffin-Salbe (adhäsive Barriere) umrandet werden. Tragen Sie die Salbe hierzu einige Zentimeter außerhalb des zu behandelnden Bereichs auf (mit Hilfe eines Spenders). Die Paraffin-Schicht darf nicht in Kontakt mit dem zu behandelnden Bereich kommen, um zu verhindern, dass sie den Verbrennungsschorf bedeckt und dadurch den direkten Kontakt zwischen dem Schorf und NexoBrid verhindern würde.

Um eine mögliche Reizung abgeschürfter Hautbereiche durch versehentlichen Kontakt mit NexoBrid 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 von NexoBrid

- NexoBrid 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 NexoBrid-Gel muss den gesamten Okklusivverband ausfüllen. Achten Sie besonders darauf, dass keine Luft unter dem Okklusivverband verbleibt. Indem Sie den Okklusivverband an den Kontaktstellen mit der adhäsiven Barriere leicht andrücken, stellen Sie sicher, dass der okklusive Folienverband und die sterile Paraffin-Salbe 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

- Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie erhalten.
- Nach 4-stündigem Einwirken von NexoBrid ist der Okklusivverband mit aseptischer Technik abzunehmen.
- Die Paraffin-Salbe ist mit einem sterilen stumpfen Instrument (z. B. einem Zungenspatel) zu entfernen.
- Der aufgelöste Verbrennungsschorf muss mit einem sterilen stumpfen Instrument von der Wunde entfernt werden.
- 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 NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden. Ebenso ist bei tief-dermalen Wunden („deep partial thickness“; Grad IIb) zu erwägen,

diese bald nach dem NexoBrid-Debridement mit einem permanenten Hautersatz (z. B. autologes Hauttransplantat) zu versorgen. Siehe Abschnitt 4.4.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Anwendung von NexoBrid wird nicht empfohlen bei:

- penetrierenden Brandwunden, bei denen es während des Debridements zu einer Exposition von körperfremden Materialien (z. B. Implantate, Schrittmacher oder Shunts) und/oder von lebenswichtigen Strukturen (z. B. größere Gefäße, Augen) kommt oder kommen könnte,
- chemischen Brandwunden,
- mit radioaktiven oder anderen Gefahrstoffen kontaminierten Wunden, um unvorhersehbare Reaktionen mit NexoBrid und ein erhöhtes Risiko einer Ausbreitung der gesundheitsschädlichen Substanz zu verhindern.

Anwendung bei Patienten mit kardiopulmonaler oder pulmonaler Erkrankung

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

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

Brandwunden, für die nur begrenzte oder keine Erfahrung vorliegt

Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von NexoBrid bei:

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

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

NexoBrid muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Augen sollten während der Behandlung von Verbrennungen im Gesicht unter Verwendung einer Paraffin-Salbe als adhäsiver Barriere sorgfältig geschützt werden.

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

Vorbeugung von Wundkomplikationen

In Studien zu NexoBrid wurden Wunden mit sichtbaren Dermisresten einer Spontanepithelialisierung überlassen. In mehreren Fällen blieb eine adäquate Abheilung aus, und zu einem späteren Zeitpunkt wurde eine Hauttransplantation notwendig. Dies führte zu einer relevanten Verzögerung des Wundverschlusses, die mit einem erhöhten Risiko für Wundkomplikationen verbunden ist. Daher sollen Wunden mit Bereichen drittgradiger Verbrennung („full thickness“) bzw. Wundbereiche mit

tiefen Verbrennungen so früh wie möglich nach dem NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden (zu Studienergebnissen siehe Abschnitt 5.1). Ebenso ist bei Verbrennungen Grad IIb („deep partial thickness“) sorgfältig zu erwägen, diese früh nach dem NexoBrid-Debridement mit einer permanenten Hautdeckung (z. B. einem autologen Hauttransplantat) zu versorgen. Siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8.

Wie auch nach einem operativen Debridement sollte der mit NexoBrid behandelte Bereich sofort durch vorübergehenden oder permanenten Hautersatz gedeckt oder mit einem Verband bedeckt werden, um eine Austrocknung und/oder die Bildung von „Pseudoeschar“ und/oder Infektionen zu vermeiden. Vor permanenter (z. B. durch ein autologes Hauttransplantat) oder vorübergehender Deckung durch Hautersatz (z. B. ein 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.

Schutz der Augen

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautkontakt

Es wurden bei Patienten infolge eines NexoBrid-Debridements schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie (die sich als Ausschlag, Rötung, Hypotonie, Herzrasen äußerte) gemeldet.

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). 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.

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

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

Kreuzsensibilisierung

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

Koagulopathie

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

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

Fibrinolyse fördern kann. Während der klinischen Entwicklung von NexoBrid gab es keine Hinweise auf eine vermehrte Blutungsneigung oder Blutungen am Ort des Debridements.

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

Die Patienten sind auf mögliche Zeichen einer Gerinnungsstörung zu kontrollieren.

Überwachung

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

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

Entfernung von topisch applizierten antibakteriellen Arzneimitteln vor Applikation von NexoBrid

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Nach oraler Verabreichung von Bromelain wurden als mögliche Wirkungen eine 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.

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

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

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

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.

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 von NexoBrid für eine Beeinflussung der embryonalen/fetalen Entwicklung zulassen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Wundinfektion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Wundkomplifikationen*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Pyrexie/Hyperthermie*

Häufig: Lokale Schmerzen*

Störungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pyrexie/Hyperthermie

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

In Studien ohne Applikation von mit antibakterieller Lösung durchtränkten Wundkompressen wurde eine Pyrexie oder Hyperthermie bei 35,6 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 18,6 % der Kontrollpatienten beschrieben. Das Ereignis wurde in der NexoBrid-Gruppe bei 30,0 % der Patienten als leicht, bei 5,6 % als mittelschwer und bei 1,1 % als schwer eingestuft.

Schmerzen

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

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

Wundkomplifikationen

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

Allgemeine Infektionen

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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.

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit

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

Die Wirksamkeit von NexoBrid beim Menschen wurde in einer multinationalen, multizentrischen, randomisierten, unverblindeten konfirmatorischen Phase-3-Studie bei stationär behandelten Patienten mit tiefen Verbrennungen (Grad IIb und III; „deep partial“ und „full thickness“) einer Ausdehnung

von 5 bis 30 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA), bei denen aber insgesamt nicht mehr als 30 % der TBSA von Verbrennungen betroffen waren, mit der Standardtherapie verglichen.

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

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

Die Altersspanne betrug in der Gruppe der mit NexoBrid behandelten Patienten 4,4 bis 55,7 Jahre und bei den mit der Standardtherapie behandelten Patienten 5,1 bis 55,7 Jahre.

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

Anzahl der Wunden	163	170	
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten Wundfläche ¹ (Mittelwert ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss (Zeit ab Einwilligungserklärung)			
Anzahl der Patienten ²	70	78	
Tage bis zum Verschluss der letzten Wunde (Mittelwert ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Zeit bis zur erfolgreichen Eschar-Entfernung			
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	

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

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

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

SD: Standardabweichung.

In der folgenden Tabelle sind Ergebnisse bei gemischten Wunden (Grad IIb und Grad III) aufgeführt. Die Vergleiche bei den gemischten Wunden müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da sie auf nicht vollständig randomisierten Gruppen basieren und die mit NexoBrid behandelten gemischten Wunden insgesamt ausgedehnter waren und größere Bereiche mit Verbrennungen Grad III umfassten.

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

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

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

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

gedeckte Wundfläche		
---------------------	--	--

Die folgende Tabelle zeigt die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss ab Beginn des Debridement.*

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

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

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

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

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

Kinder und Jugendliche

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

	NexoBrid	Standardtherapie	p-Wert
Grad IIb Verbrennungen, bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war			
Anzahl der Wunden	23	22	
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	21,7 %	68,2 %	0,0017
% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

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

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

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

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

Verteilung

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

Eliminierung

Die terminale Halbwertszeit (bestimmt anhand der Daten von 12 Patienten über den Zeitraum von 16 bis 48 Stunden nach der Applikation) betrug $11,7 \pm 3,5$ Stunden (Mittelwert \pm Standardabweichung), bei einer Spanne von 8,5 bis 19,9 Stunden.

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

NexoBrid wurde nach Applikation auf intakte Haut von Minischweinen gut vertragen, während es nach Applikation auf beschädigte (abgeschürfte) Haut schwere Reizungen und Schmerzen hervorrief. Eine einmalige intravenöse Infusion einer aus NexoBrid-Pulver hergestellten Lösung wurde von Minischweinen in einer Dosis von bis zu 12 mg/kg (*womit Plasmaspiegel erzielt wurden, die dem 2,5fachen Plasmaspiegel nach Applikation der vorgesehenen klinischen Dosis für 15% der TBSA im Menschen entsprachen*) gut vertragen, dagegen erwiesen sich höhere Dosen als eindeutig toxisch und verursachten in mehreren Geweben eine Hämorrhagie. Wiederholte intravenöse Injektionen von Dosen von bis zu 12 mg/kg jeden dritten Tag wurden von Minischweinen über die ersten drei Injektionen gut vertragen, während nach den verbleibenden drei Injektionen klinische Zeichen einer schweren Intoxikation (z. B. Blutungen in mehreren Organen) beobachtet wurden. Diese Auswirkungen waren auch nach der Erholungszeit von 2 Wochen noch erkennbar. In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung an Kaninchen und Ratten ergaben sich nach intravenöser Verabreichung von NexoBrid keine Hinweise auf eine indirekte und direkte toxische Wirkung auf den

sich entwickelnden Embryo/Feten. Allerdings war die Exposition des Muttertiers deutlich niedriger als sie maximal im klinischen Bereich angegeben wird (10–500-fach niedriger als die AUC beim Menschen, 3–50-fach niedriger als die C_{\max} beim Menschen). Da NexoBrid von den Muttertieren schlecht vertragen wurde, wird diesen Studien keine Relevanz für die Bewertung des Risikos beim Menschen beigemessen. NexoBrid zeigte bei der üblichen Batterie an *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests kein genotoxisches Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

NexoBrid-Pulver

Ammoniumsulfat

Essigsäure

Gel

Carbomer 980

Dinatriumphosphat, wasserfrei

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Vor der Applikation von NexoBrid müssen auf der Wunde befindliche topisch applizierte Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) entfernt werden und die Wunde muss gereinigt werden. Reste von antibakteriellen Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid beeinflussen und die Wirksamkeit beeinträchtigen.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 g 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. Dieser Umstand ist beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel zu beachten. Das Pulver nicht einatmen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

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

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

- NexoBrid-Pulver und das Gel sind steril. Das Einmischen des Pulvers in das Gel muss mit aseptischer Technik erfolgen.
- 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
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Deutschland

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: 10. November 2017

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

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

Dosierung

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

Anwendung auf der Haut.

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

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

Vor der Applikation von NexoBrid müssen andere auf der Wunde befindliche topische Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) entfernt werden, und die Wunde muss gereinigt werden. Für Hinweise zur Herstellung von NexoBrid-Gel siehe Abschnitt 6.6.

Vorbereitung des Patienten und der Wunde

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

- Es muss eine Analgesie erfolgen, wie sie bei großen Verbandswechseln üblich ist. Diese sollte mindestens 15 Minuten vor Applikation von NexoBrid beginnen.
- Die Wunde muss gründlich gereinigt und die oberflächliche Keratinschicht oder Blasen müssen vom Wundbereich entfernt werden, da Keratin den direkten Kontakt zwischen dem Verbrennungsschorf und NexoBrid und damit die Eschar-Entfernung durch NexoBrid verhindert.
- Für die Dauer von 2 Stunden muss eine in antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse aufgelegt werden.
- Vor der Applikation von NexoBrid sind topisch applizierte Antiseptika zu entfernen. Reste von antibakteriellen Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid beeinflussen und die Wirksamkeit beeinträchtigen.
- Der Bereich, von dem der Verbrennungsschorf abgelöst werden soll, muss mit einer haftenden sterilen Paraffin-Salbe (adhäsive Barriere) umrandet werden. Tragen Sie die Salbe hierzu einige Zentimeter außerhalb des zu behandelnden Bereichs auf (mit Hilfe eines Spenders). Die Paraffin-Schicht darf nicht in Kontakt mit dem zu behandelnden Bereich kommen, um zu verhindern, dass sie den Verbrennungsschorf bedeckt und dadurch den direkten Kontakt zwischen dem Schorf und NexoBrid verhindern würde.

Um eine mögliche Reizung abgeschürfter Hautbereiche durch versehentlichen Kontakt mit NexoBrid 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 von NexoBrid

- NexoBrid 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 NexoBrid-Gel muss den gesamten Okklusivverband ausfüllen. Achten Sie besonders darauf, dass keine Luft unter dem Okklusivverband verbleibt. Indem Sie den Okklusivverband an den Kontaktstellen mit der adhäsiven Barriere leicht andrücken, stellen Sie sicher, dass der okklusive Folienverband und die sterile Paraffin-Salbe 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

- Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie erhalten.
- Nach 4-stündigem Einwirken von NexoBrid ist der Okklusivverband mit aseptischer Technik abzunehmen.
- Die Paraffin-Salbe ist mit einem sterilen stumpfen Instrument (z. B. einem Zungenspatel) zu entfernen.
- Der aufgelöste Verbrennungsschorf muss mit einem sterilen stumpfen Instrument von der Wunde entfernt werden.
- 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 NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden. Ebenso ist bei tief-dermalen Wunden („deep partial thickness“, Grad IIb) zu erwägen,

diese bald nach dem NexoBrid-Debridement mit einem permanenten Hautersatz (z. B. autologes Hauttransplantat) zu versorgen. Siehe Abschnitt 4.4.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Anwendung von NexoBrid wird nicht empfohlen bei:

- penetrierenden Brandwunden, bei denen es während des Debridements zu einer Exposition von körperfremden Materialien (z. B. Implantate, Schrittmacher oder Shunts) und/oder von lebenswichtigen Strukturen (z. B. größere Gefäße, Augen) kommt oder kommen könnte,
- chemischen Brandwunden,
- mit radioaktiven oder anderen Gefahrstoffen kontaminierten Wunden, um unvorhersehbare Reaktionen mit NexoBrid und ein erhöhtes Risiko einer Ausbreitung der gesundheitsschädlichen Substanz zu verhindern.

Anwendung bei Patienten mit kardiopulmonaler oder pulmonaler Erkrankung

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

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

Brandwunden, für die nur begrenzte oder keine Erfahrung vorliegt

Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von NexoBrid bei:

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

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

NexoBrid muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Augen sollten während der Behandlung von Verbrennungen im Gesicht unter Verwendung einer Paraffin-Salbe als adhäsiver Barriere sorgfältig geschützt werden.

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

Vorbeugung von Wundkomplikationen

In Studien zu NexoBrid wurden Wunden mit sichtbaren Dermisresten einer Spontanepithelialisierung überlassen. In mehreren Fällen blieb eine adäquate Abheilung aus, und zu einem späteren Zeitpunkt wurde eine Hauttransplantation notwendig. Dies führte zu einer relevanten Verzögerung des Wundverschlusses, die mit einem erhöhten Risiko für Wundkomplikationen verbunden ist. Daher sollen Wunden mit Bereichen drittgradiger Verbrennung („full thickness“) bzw. Wundbereiche mit

tiefen Verbrennungen so früh wie möglich nach dem NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden (zu Studienergebnissen siehe Abschnitt 5.1). Ebenso ist bei Verbrennungen Grad IIb („deep partial thickness“) sorgfältig zu erwägen, diese früh nach dem NexoBrid-Debridement mit einer permanenten Hautdeckung (z. B. einem autologen Hauttransplantat) zu versorgen. Siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8.

Wie auch nach einem operativen Debridement sollte der mit NexoBrid behandelte Bereich sofort durch vorübergehenden oder permanenten Hautersatz gedeckt oder mit einem Verband bedeckt werden, um eine Austrocknung und/oder die Bildung von „Pseudoeschar“ und/oder Infektionen zu vermeiden. Vor permanenter (z. B. durch ein autologes Hauttransplantat) oder vorübergehender Deckung durch Hautersatz (z. B. ein Alлотransplantat) eines frisch debridierten Bereichs ist darauf zu achten, dass das Wundbett gesäubert und angefrischt wird, z. B. durch Bürsten oder Abschaben, um ein Anhaften zu ermöglichen.

Schutz der Augen

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautkontakt

Es wurden bei Patienten infolge eines NexoBrid-Debridements schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie (die sich als Ausschlag, Rötung, Hypotonie, Herzrasen äußerte) gemeldet. 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). 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.

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

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

Kreuzsensibilisierung

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

Koagulopathie

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

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

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

Die Patienten sind auf mögliche Zeichen einer Gerinnungsstörung zu kontrollieren.

Überwachung

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

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

Entfernung von topisch applizierten antibakteriellen Arzneimitteln vor Applikation von NexoBrid

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Nach oraler Verabreichung von Bromelain wurden als mögliche Wirkungen eine 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.

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

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

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

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

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 von NexoBrid für eine Beeinflussung der embryonalen/fetalen Entwicklung zulassen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Die im Folgenden angegebenen Häufigkeiten von Nebenwirkungen beziehen sich auf die Anwendung von NexoBrid zur Eschar-Entfernung bei tiefen Verbrennungen (Grad IIb und III, „deep partial“ und „full thickness“) im Rahmen von Behandlungsprotokollen, die eine lokale Antiseptika-Behandlung,

die empfohlene Analgesie und die Bedeckung des Wundbereichs mit einem Okklusivverband über 4 Stunden (um NexoBrid nach Applikation auf der Wunde zu halten) vorsahen.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Wundinfektion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Wundkomplikationen*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Pyrexie/Hyperthermie*

Häufig: Lokale Schmerzen*

Störungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pyrexie/Hyperthermie

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

In Studien ohne Applikation von mit antibakterieller Lösung durchtränkten Wundkompressen wurde eine Pyrexie oder Hyperthermie bei 35,6 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 18,6 % der Kontrollpatienten beschrieben. Das Ereignis wurde in der NexoBrid-Gruppe bei 30,0 % der Patienten als leicht, bei 5,6 % als mittelschwer und bei 1,1 % als schwer eingestuft.

Schmerzen

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

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

Wundkomplikationen

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

Allgemeine Infektionen

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit

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

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

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

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

Die Altersspanne betrug in der Gruppe der mit NexoBrid behandelten Patienten 4,4 bis 55,7 Jahre und bei den mit der Standardtherapie behandelten Patienten 5,1 bis 55,7 Jahre.

Die Wirksamkeit der 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. 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
Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“), bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war			
Anzahl der Wunden	106	88	
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten Wundfläche ¹ (Mittelwert ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Mit einem Autotransplantat gedeckte Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“)*			
Anzahl der Wunden	106	88	
% der mit einem Autotransplantat gedeckten Wunden	17,9 %	34,1 %	0,0099
% der mit einem Autotransplantat gedeckten Wundfläche (Mittelwert ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
Grad IIb Verbrennungen („deep partial thickness“), bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war			
Anzahl der Wunden	163	170	
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	24,5 %	70,0 %	<0,0001

% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten Wundfläche ¹ (Mittelwert ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss (Zeit ab Einwilligungserklärung)			
Anzahl der Patienten ²	70	78	
Tage bis zum Verschluss der letzten Wunde (Mittelwert ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Zeit bis zur erfolgreichen Eschar-Entfernung			
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	

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

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

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

SD: Standardabweichung.

In der folgenden Tabelle sind Ergebnisse bei gemischten Wunden (Grad IIb und Grad III) aufgeführt. Die Vergleiche bei den gemischten Wunden müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da sie auf nicht vollständig randomisierten Gruppen basieren und die mit NexoBrid behandelten gemischten Wunden insgesamt ausgedehnter waren und größere Bereiche mit Verbrennungen Grad III umfassten.

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

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

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

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

Die folgende Tabelle zeigt die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss ab Beginn des Debridement.*

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

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

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

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

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

Kinder und Jugendliche

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

	NexoBrid	Standardtherapie	p-Wert
Grad IIb Verbrennungen, bei denen eine Exzision/Dermabrasion (Operation) erforderlich war			
Anzahl der Wunden	23	22	
% der Wunden, bei denen eine Operation erforderlich war	21,7 %	68,2 %	0,0017
% der mittels Exzision oder Dermabrasion behandelten Wundfläche ¹ (Mittelwert ± SD)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

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

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

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

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

Verteilung

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

Eliminierung

Die terminale Halbwertszeit (bestimmt anhand der Daten von 12 Patienten über den Zeitraum von 16 bis 48 Stunden nach der Applikation) betrug $11,7 \pm 3,5$ Stunden (Mittelwert \pm Standardabweichung), bei einer Spanne von 8,5 bis 19,9 Stunden.

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Menschen beigemessen. NexoBrid zeigt bei der üblichen Batterie an *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests kein genotoxisches Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

NexoBrid-Pulver

Ammoniumsulfat

Essigsäure

Gel

Carbomer 980

Dinatriumphosphat, wasserfrei

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Vor der Applikation von NexoBrid müssen auf der Wunde befindliche topisch applizierte Arzneimittel (wie Sulfadiazin-Silber oder Povidon-Iod) entfernt werden und die Wunde muss gereinigt werden. Reste von antibakteriellen Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid beeinflussen und die Wirksamkeit beeinträchtigen.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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. Dieser Umstand ist beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel zu beachten. Das Pulver nicht einatmen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

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

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

- NexoBrid-Pulver und das Gel sind steril. Das Einmischen des Pulvers in das Gel muss mit aseptischer Technik erfolgen.
- 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
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Deutschland

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: 10. November 2017

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**

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

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
D-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

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung, und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

PSURs

Bis vom CHMP anderweitig entschieden, muss der PSUR Einreichungs-Zyklus des Arzneimittels den Standardvorgaben folgen.

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

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 Erwachsene) durchführen: Vergleich mit der Standardtherapie (Prüfplan MW2010-03-02), auf Grundlage eines vom CHMP genehmigten Prüfplans.	31/12/2020

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
65428 Rüsselsheim
Deutschland

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: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer} >

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
65428 Rüsselsheim
Deutschland

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: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer} >

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

NexoBrid-Pulver (Durchstechflasche)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NexoBrid 2 g Pulver

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

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
65428 Rüsselsheim
Deutschland

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**

<Nicht zutreffend.>]

18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN

<Nicht zutreffend.>]

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

NexoBrid-Pulver (Durchstechflasche)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NexoBrid 5 g Pulver

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

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
65428 Rüsselsheim
Deutschland

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

<Nicht zutreffend.>]

18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN

<Nicht zutreffend.>]

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
65428 Rüsselsheim
Deutschland

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

<Nicht zutreffend.>]

18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN

<Nicht zutreffend.>]

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
65428 Rüsselsheim
Deutschland

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

<Nicht zutreffend.>]

18. EINDEUTIGE KENNZEICHNUNG – VISUELL LESBARE DATEN

<Nicht zutreffend.>]

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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

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 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 umgehend 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 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 oder 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.

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 auf Brandwunden einer Fläche von 100 cm² 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 % (ein Achtel) 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 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 NexoBrid-Pulver, die Gel-Flasche und das zubereitete NexoBrid-Gel dürfen jeweils nur für ein und denselben Patienten 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 umgehend Ihren Arzt oder Ihre Pflegekraft, wenn Sie derartige Symptome oder Anzeichen feststellen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Fieber.

Häufige Nebenwirkungen (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: Öffnung und Austrocknung der Wunden sowie Absterben bzw. mangelndes Angehen von Hauttransplantaten.

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: 2 g; nach dem Mischen entspricht dies 0,09 g/g Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain. Die sonstigen Bestandteile sind: Pulver: Ammoniumsulfat und Essigsäure; 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 (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 und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Deutschland

Hersteller:
Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
D-48155 Münster
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
MediWound GmbH

Lietuva
MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH
Тел: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH
Τηλ: +2111990962

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Tel: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Österreich

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Latvija
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

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.
- Es muss eine Analgesie erfolgen, wie sie bei großen Verbandswechseln üblich ist. Diese sollte mindestens 15 Minuten vor Applikation von NexoBrid beginnen.
- Die Wunde muss gründlich gereinigt und die oberflächliche Keratinschicht oder Blasen müssen vom Wundbereich entfernt werden, da Keratin den direkten Kontakt zwischen dem Verbrennungsschorf und NexoBrid und damit die 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 Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid beeinflussen und die Wirksamkeit beeinträchtigen.
- Der Bereich, von dem der Verbrennungsschorf abgelöst werden soll, muss mit einer haftenden sterilen Paraffin-Salbe (adhäsive Barriere) umrandet werden. Tragen Sie die Salbe hierzu einige Zentimeter außerhalb des zu behandelnden Bereichs (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 von NexoBrid feucht gehalten werden.

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

- NexoBrid-Pulver und das Gel sind steril. Das Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel muss mit aseptischer Technik erfolgen. Das Pulver nicht einatmen.
- 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.
- Das NexoBrid-Pulver muss gründlich mit dem Gel 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.
- NexoBrid-Gel sollte am Bett des Patienten zubereitet werden.

Applikation von NexoBrid

- 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

- Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie 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. Dieser Umstand ist beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel zu beachten.

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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

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 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 umgehend 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 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 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 Verbandabgedeckt.

NexoBrid sollte nicht auf chemischen Brandwunden oder 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 Arzneimitteln angewendet wird, die Benommenheit verursachen. Zu diesen Arzneimitteln gehören beispielsweise Schlafmittel, sogenannte Tranquilizer, einige Schmerzmitteln und Antidepressiva.

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 auf Brandwunden einer Fläche von 250 cm² 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 % (ein Achtel) 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 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 NexoBrid-Pulver, die Gel-Flasche und das zubereitete NexoBrid-Gel dürfen jeweils nur für ein und denselben Patienten 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 umgehend Ihren Arzt oder Ihre Pflegekraft, wenn Sie derartige Symptome oder Anzeichen feststellen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Fieber.

Häufige Nebenwirkungen (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: Öffnung und Austrocknung der Wunden sowie Absterben bzw. mangelndes Angehen von Hauttransplantaten.

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. 5 g; nach dem Mischen entspricht dies 0,09 g/g Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain. Die sonstigen Bestandteile sind: Pulver: Ammoniumsulfat und Essigsäure; 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 und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Deutschland

Hersteller:
Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
D-48155 Münster
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH
Тел: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH
Τηλ: +2111990962

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Österreich

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Latvija
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

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.
- Es muss eine Analgesie erfolgen, wie sie bei großen Verbandswechseln üblich ist. Diese sollte mindestens 15 Minuten vor Applikation von NexoBrid beginnen.
- Die Wunde muss gründlich gereinigt und die oberflächliche Keratinschicht oder Blasen müssen vom Wundbereich entfernt werden, da Keratin den direkten Kontakt zwischen dem Verbrennungsschorf und NexoBrid und damit die Schorffentfernung 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 beeinflussen und die Wirksamkeit beeinträchtigen.
- Der Bereich, von dem der Verbrennungsschorf abgelöst werden soll, muss mit einer haftenden sterilen Paraffin-Salbe (adhäsive Barriere) umrandet werden. Tragen Sie die Salbe hierzu einige Zentimeter außerhalb des zu behandelnden Bereichs (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 von NexoBrid feucht gehalten werden.

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

- NexoBrid-Pulver und das Gel sind steril. Das Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel muss mit aseptischer Technik erfolgen. Das Pulver nicht einatmen.
- 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.
- Das NexoBrid-Pulver muss gründlich mit dem Gel 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.
- NexoBrid-Gel sollte am Bett des Patienten zubereitet werden.

Applikation von NexoBrid

- 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

- Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie 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. Dieser Umstand ist beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel zu beachten.

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.