▼ 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 mit einer Fläche von 2,5 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA, *Total Body Surface Area*) eines Erwachsenen aufgetragen, mit einer Gelschichtdicke von 1,5 bis 3 mm.

NexoBrid soll nicht auf mehr als 15 % der 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 vermengt werden, um ein homogenes Gel herzustellen (siehe Abschnitt 6.6).

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, da ein mit Arzneimitteln und deren Rückständen gesättigter Eschar die Wirkung und Wirksamkeit von NexoBrid herabsetzen würde.
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).

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

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

- Die Entfernung von NexoBrid ist eine schmerzhafte Prozedur und bedarf einer adäquaten Analgesie und/oder Anästhesie. Der Patient muss eine angemessene präventive Analgesie mindestens 15 Minuten vor der Entfernung von NexoBrid erhalten.
- Nach 4-stündigem Einwirken von NexoBrid ist der Okklusivverband mit aseptischer Technik abzunehmen.
- Die 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 Wundkompresse 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

Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautkontakt

Das Sensibilisierungspotential von NexoBrid (einem proteinhaltigen Produkt) ist zu beachten.
Es wurden bei Patienten infolge eines NexoBrid-Debridements schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie (die sich als Ausschlag, Erythem, Hypotonie, Tachykardie äußerte) gemeldet. In diesen Fällen wurde ein kausaler Zusammenhang mit NexoBrid als möglich erachtet, doch sollte auch eine mögliche Allergie auf Begleitmedikamente wie Opioid-Analgetika in Betracht gezogen werden.
In der Literatur wurden allergische Reaktionen auf Bromelain beschrieben (wie anaphylaktische Reaktionen und andere Reaktionen vom Soforttyp, die sich als Bronchospasmus, Angioödem, Urtikaria und Schleimhaut- bzw. gastrointestinale Reaktionen manifestierten). Im Rahmen einer Studie, in der die Menge an Schwebeteilchen während der NexoBrid-Gelzubereitung untersucht wurde, wurde keine berufsbedingte Gefahr identifiziert.
Zudem kam es zu verzögerten allergischen Hautreaktionen (Cheilitis) nach langfristiger dermaler Exposition (Mundspülung) sowie Verdachtsfällen von Sensibilisierung nach oraler Exposition und nach wiederholter beruflicher Exposition über die Atemwege.
Vor der Anwendung muss eine Allergieanamnese erstellt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 6.6).

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.

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

Brandwunden, für die NexoBrid nicht empfohlen ist

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

Brandwunden, für die nur begrenzte oder keine Erfahrung vorliegt

Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von NexoBrid bei:
- Verbrennungen im Bereich des Perineums und der Genitalien.

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 (siehe Abschnitt 4.2).

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

Schutz der Augen

Direkter Augenkontakt muss verhütet werden. Die Augen müssen während der Behandlung von Verbrennungen im Gesicht sorgfältig geschützt werden; dazu wird eine für die Anwendung am Auge geeignete Fettsalbe auf die Augen und eine Paraffin-Salbe als adhäsive Barriere um die Augen herum aufgetragen, um die Augen zu isolieren; die Augen werden dann mit einem okklusiven Film abgedeckt.
Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, müssen die betroffenen Augen mindestens 15 Minuten lang mit viel Wasser gespült werden. Eine Augenärztliche Untersuchung wird vor und nach dem Debridement empfohlen.

Das Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain wird von den Wundflächen in den systemischen Kreislauf resorbiert (siehe Abschnitt 5.2).
Die pharmakokinetischen Daten zu Patienten, bei denen mehr als 15 % der Gesamtkörperoberfläche betroffen sind, sind begrenzt. Aus Gründen der Sicherheit (siehe auch Abschnitt 4.4, Koagulopathie) soll 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 Verzögerung des Wundverschlusses, die mit einem erhöhten Risiko für Wundkomplikationen verbunden sein kann. Daher sollen Wunden mit Bereichen drittgradiger Verbrennung („full thickness“) bzw. Wundbereiche mit tiefen Verbrennungen, die nicht zeitnah über eine Spontanepithelisierung abheilen werden, so früh wie möglich nach dem NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat versorgt werden (zu Studienergebnissen siehe Abschnitt 5.1). Ebenso ist bei Verbrennungen Grad IIb („deep partial thickness“) sorgfältig zu erwägen, diese früh nach dem NexoBrid-Debridement mit einer permanenten Hautdeckung (z. B. einem autologen Hauttransplantat) zu versorgen. Siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8.
Wie auch nach einem operativen Debridement sollte der mit NexoBrid behandelte

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

Koagulopathie

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

NexoBrid sollte nicht bei Patienten mit unkontrollierten Gerinnungsstörungen angewendet werden. NexoBrid sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die unter einer Therapie mit Antikoagulanzien oder anderen Arzneimitteln stehen, die die Blutgerinnung beeinflussen, sowie bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen oder erhöhtem Blutungsrisiko anderer Ursache, z. B. aufgrund eines peptischen Ulkus oder einer Sepsis, mit Vorsicht angewendet werden.
Die Patienten sind auf mögliche Zeichen einer Gerinnungsstörung und Anzeichen von Blutungen zu kontrollieren.

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 herabsetzen, da seine Wirksamkeit reduziert wird.

Rückverfolgbarkeit

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

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 eine vorübergehende Pyrexie/Hyperthermie (Inzidenz von 15,2 % von 223 mit NexoBrid behandelten Patienten in den gepoolten Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02) und Schmerzen (Inzidenz von 4,0 % von 223 mit NexoBrid behandelten Patienten in den gepoolten Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02). Die Nebenwirkungen werden unten aufgeführt.

Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 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*

Herzerkrankungen
Häufig: Tachykardie*

Störungen des Immunsystems
Häufig: Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen wie Hautausschlag[a]
Nicht bekannt: Schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie[a]
[a] siehe Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pyrexie/Hyperthermie
In den gepoolten Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02, in denen vor und nach Applikation von NexoBrid routinemäßig mit antibakterieller Lösung durchtränkte Wundkompressen aufgelegt wurden (siehe Abschnitt 4.2), wurde bei 15,2 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 11,3 % der Kontrollpatienten, die eine Standardtherapie erhielten, eine Pyrexie oder Hyperthermie beschrieben.
In frühen Studien ohne Applikation von mit antibakterieller Lösung durchtränkten Wundkompressen (Studien MW2001-10-03 und MW2002-04-01) wurde eine Pyrexie oder Hyperthermie bei 35,1 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und bei 8,6 % der Kontrollpatienten, die eine Standardtherapie erhielten, beschrieben.

Schmerzen
In den gepoolten Studien MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 und MW2010-03-02, in denen das NexoBrid-Behandlungsregime die empfohlene präventive Analgesie vorsah, wie sie routinemäßig bei großen Verbandswechseln bei Verbrennungspatienten erfolgt (siehe Abschnitt 4.2), wurden von 4,0 % der mit NexoBrid und 3,8 % der mit der Standardtherapie behandelten Kontrollpatienten Schmerzen angegeben.
In frühen Studien, in denen mit NexoBrid behandelte Patienten eine bedarfsgemäße Analgesie erhielten, gaben 23,4 % der mit NexoBrid behandelten Patienten und 5,7 % der mit der Standardtherapie behandelten Kontrollpatienten Schmerzen an.

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor. Auf Grundlage dieser Daten wird erwartet, dass das allgemeine Sicherheitsprofil bei Kindern ab 4 Jahren und Jugendlichen dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen vergleichbar ist. NexoBrid ist für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 und Sicherheit

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

DETECT-Studie (MW2010-03-02) (Phase 3b)
Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, Prüfarzt-verblindete, randomisierte, kontrollierte, dreiarmige Studie mit dem Ziel, die Überlegenheit der NexoBrid-Behandlung gegenüber der Gelvehikel-Kontrolle (Placebo) und der Standardbehandlung bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit thermischen Verbrennungen (DPT und/oder FT) mit > 3 % der TBSA und einer Gesamtfläche an Brandwunden von nicht mehr als 30 % der TBSA nachzuweisen. Die mittlere Fläche der Zielwunden (TW) betrug etwa 6 % TBSA.
Die Analysen erfolgten in folgenden Abschnitten: Die erste Analyse wurde am Ende der Akutphase durchgeführt (ab Baseline bis 3 Monate, nachdem der letzte Patient vollständigen Wundverschluss hatte) und die zweite Analyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die Nachuntersuchung nach 12 Monaten erreicht hatte.

Insgesamt wurden 175 Probanden randomisiert (Intend-to-Treat-Kohorte) in einem Verhältnis von 3 : 3 : 1 (NexoBrid:Standardtherapie:Gelvehikel), und 169 Probanden wurden behandelt. Die Patienten im Behandlungsarm der Standardtherapie erhielten je nach Ermessen der Prüfärzte eine chirurgische und/oder nicht chirurgische Standardtherapie.
Insgesamt waren die demografischen Daten der Probanden und die Ausgangsmerkmale der Wunde in den Studienarmen vergleichbar. Die Altersspanne lag in der mit NexoBrid behandelten Gruppe bei 18 bis 75 Jahren, in der Standardtherapiegruppe bei 18 bis 72 Jahren und in der Gelvehikel-Gruppe bei 18 bis 70 Jahren. Es wurden 16 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (9,1 %) in die Studie aufgenommen, sieben (9,3 %) davon in der NexoBrid-Gruppe, 5 (6,7 %) Patienten in der Standardtherapiegruppe und 4 (16 %) Patienten in der Gelvehikel-Gruppe. Das Durchschnittsalter in allen 3 Gruppen betrug 41 Jahre, und 65 %, 79 % bzw. 60 % der Probanden in den Gruppen NexoBrid, Standardtherapie bzw. Gelvehikel (Placebo) waren männlich. Die Zielwunde (TW) war der Verbrennungsbereich, der mit NexoBrid, Standardtherapie oder Gel Vehikel behandelt werden soll-

te (Eschar-Entfernung). Auf den Patienten bezogen, war die mittlere Größe der TW-Fläche in der NexoBrid-Behandlungsgruppe 6,28 % TBSA, in der Standardtherapiegruppe 5,91 % TBSA und in der Gelvehikel-Gruppe 6,53 % TBSA (durchschnittlich 1,7 Zielwunden pro Patient).

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

Siehe Tabelle 1

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

Siehe Tabelle 2

Langzeitdaten (12 Monate)

Die Phase-III-Studie (DETECT) umfasste eine langfristige Nachbeobachtung zur Beurteilung von Kosmetik und Funktion. Nach 12 Monaten zeigte die Untersuchung der Narben anhand des Modified Vancouver Scar Score (MVSS) vergleichbare Ergebnisse zwischen NexoBrid, Standardtherapie und dem Gelvehikel, mit Durchschnittswerten von 3,70, 5,08 bzw. 5,63. Statistische Analysen zeigten, Nichtunterlegenheit (NU) der NexoBrid-Behandlung im Vergleich zur Standardtherapie (vordefinierte NU-Grenze: 1,9 Punkte; $p < 0{,}0027$).
Die Messungen der Funktionalität und Lebensqualität (QOL) nach 12 Monaten waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Die mittleren Werte der Funktionsskala der unteren Extremitäten (LEFS, *Lower Extremity Functional Scale*) waren bei NexoBrid und der Standardtherapie ähnlich (und beim Gelvehikel
geringfügig niedriger). Die mittleren Quick-DASH-Scores waren bei Standardtherapie und Gelvehikel ähnlich und bei der NexoBrid-Behandlung etwas niedriger. Die Ergebnisse der Bewertung des Bewegungsumfangs (ROM, *Range of Motion*) waren bei NexoBrid und der Standardtherapie ähnlich, und der Prozentsatz der Patienten mit auffälligen ROM-Werten war in der Gelvehikel-Gruppe höher. Die langfristige Lebensqualität, gemessen mittels EQ-5D VAS (visuelle Analogskala) und Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), war in den Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabelle 1: Inzidenz der vollständigen Eschar-Entfernung in der DETECT-Studie

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

ER = Eschar-Entfernung (*Eschar Removal*)

Tabelle 2: Inzidenz der chirurgischen Eschar-Exzision, Zeit bis zur vollständigen Eschar-Entfernung und Blutverlust in der DETECT-Studie

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

[a] Tatsächlicher Blutverlust, berechnet nach der in McCullough 2004 beschriebenen Methode:

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

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

Kardiale Sicherheit:

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

Studie MW2004-02-11 (Phase 3)
Es handelte sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, unverblindete, konfirmatorische Phase-III-Studie, in der NexoBrid im Vergleich zur Standardtherapie bei hospitalisierten Patienten mit tiefen Verbrennungen (Grad IIb und/oder III; „deep partial“ und/oder „full thickness“) mit einer Ausdehnung von 5 bis 30 % der TBSA (bei denen aber insgesamt nicht mehr als 30 % der TBSA von Verbrennungen betroffen waren) untersucht wurde. Die mittlere behandelte TW-Fläche als prozentualer Anteil der TBSA betrug für NexoBrid 5,1 ± 3,5 % und für die Standardtherapie 5,2 ± 3,4 %.

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

Die Altersspanne betrug in der 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. primäre Endpunkt lässt sich nur bei Verbrennungen Grad IIb ohne Bereiche mit Verbrennung Grad III („full thickness“), bestimmen, da bei Letzteren immer eine Deckung mit einem Hauttransplantat erforderlich ist.

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

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

Tabelle 3

	NexoBrid	Standard-therapie	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 Einwilligungs-erklärung	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.

Langzeitdaten
Im Rahmen einer multizentrischen, nicht interventionellen, Prüfarzt-verblindeten Studie (MW2012-01-02) wurde die langfristige Narbenbildung und Lebensqualität bei Erwachsenen und Kindern, die an der Studie MW2004-11-02 teilgenommen hatten, untersucht.
Insgesamt wurden 89 Probanden in die Studie aufgenommen, darunter 72 Erwachsene (> 18 J.) und 17 pädiatrische Probanden. Ein Vergleich der Ausgangscharakteristika zwischen den in MW2012-01-02 eingeschlossenen und den nicht eingeschlossenen Probanden zeigte, dass die eingeschlossene Population repräsentativ für die Studienpopulation von MW-2004-11-02 ist.
Die Bewertung der Narben nach 2 – 5 Jahren mittels MVSS zeigte vergleichbare Ergebnisse zwischen den Studiengruppen mit einem mittleren Gesamtscore von 3,12 für NexoBrid und 3,38 für die Standardtherapie (p = 0,88).
Die Lebensqualität wurde bei Erwachsenen anhand des SF-36-Fragebogens bewertet. Die Durchschnittswerte für die verschiedenen Parameter stellten sich in der NexoBrid-Gruppe ähnlich wie in der Standardtherapiegruppe dar. Die Gesamtscores für die körperliche Komponente (51,1 bzw. 51,3) und für die geistige Komponente (51,8 bzw. 49,1) waren in der NexoBrid- und der Standardtherapiegruppe vergleichbar.

Kinder und Jugendliche
Die Tabelle 4 auf Seite 7 bietet einen Überblick über die in Studie MW2004-11-02 anhand einer Subgruppenanalyse zu Kindern und Jugendlichen generierten Wirksamkeitsdaten. Die vorliegenden Daten sind begrenzt und NexoBrid darf bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

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

Gepoolte Phase-III-Studie (Studien MW2010-03-02 und MW2004-02-11)
Analyse der Daten zum Wundverschluss
In der DETECT-Studie (MW2010-03-02) betrug die gemessene mittlere Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss im NexoBrid-Behandlungsarm 29,35 Tage [SD 19,33] und 27,77 Tage [SD 19,83] im Standardtherapie-Behandlungsarm (geschätzte mediane Dauer: 27 Tage NexoBrid vs. 28 Tage Standardtherapie). Es wurde die Nichtunterlegenheit (7-Tage-Nichtunterlegenheitsgrenze) des NexoBrid-Behandlungsarms im Vergleich zur Standardtherapie festgestellt (p = 0,0003).
Die Ergebnisse der gepoolten Daten zum Wundverschluss aus beiden Phase-III-Studien unterstützen die Nichtunterlegenheit von NexoBrid im Vergleich zur Standardtherapie auf der Grundlage einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 7 Tagen. Basierend auf den gepoolten Daten der DETECT-Studie und der Studie MW2004-02-11 war die Dauer bis zum vollständigen Wundverschluss in der NexoBrid-Gruppe etwas länger als in der Standardtherapiegruppe, wenn sie anhand der tatsächlichen Daten berechnet wurde (Mittelwert 31,7 Tage NexoBrid vs. 29,8 Tage Standardtherapie) oder nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt wurde (Median 30,0 Tage vs. 25,0 Tage). Die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss war mit NexoBrid weniger als 7 Tage länger als mit der Standardtherapie (p für Nichtunterlegenheit = 0,0006).

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

im Serum in Abhängigkeit von der Zeit und der Anzahl der Behandlungsanwendungen durchgeführt.

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

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

Nicht bei allen Patienten lagen Werte über 4 Stunden hinaus vor, so dass die AUC_{last}-Werte für einige Patienten nur 4 Stunden der Exposition abdecken, während sie für andere Patienten 48 Stunden der Exposition abbilden.
In beiden PK-Studien gab es eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Serum-C_{max}- und -AUC_{0-4}-Werten in Abhängigkeit von der Dosis oder dem prozentualen Anteil an der TBSA, was auf eine Dosis- / Behandlungsbereich- abhängige Zunahme der Exposition hindeutet. Die Tiefe der mit NexoBrid behandelten Wunde hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die systemische Exposition.

Siehe Tabelle 5

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

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

Tabelle 4

	NexoBrid	Standard-therapie	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.

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

Tabelle 5: Zusammenfassung der PK-Parameter* gemessen in allen Patienten der Studien MW2008-09-03 und MW2010-03-02

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

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

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

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 herabsetzen, da die Wirksamkeit reduziert wird.

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. Beim Einmischen von NexoBrid-Pulver in das Gel ist eine sachgemäße Handhabung, einschließlich des Tragens von Handschuhen und Schutzkleidung sowie einer Augenschutzbrille und einer chirurgischen Maske, erforderlich. Das Pulver nicht einatmen. 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
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Deutschland
e-mail: info@mediwound.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/803/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Dezember 2012

Datum der jüngsten Verlängerung:
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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt