

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 2 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 2 g/22 g/gel).

Det proteolytiske enzympreparatet er en blanding av enzymer fra stammen til *Ananas comosus* (ananasplante).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og gel til gel

Pulveret er off-white til lysebrunt. Gelen er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

NexoBrid er indisert til fjerning av sårskorper hos voksne med dype brannsåre (delhud og fullhud).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

NexoBrid skal kun påføres av helsepersonell som har opplæring på spesialklinikker for brannskader.

Dosering

2 g NexoBrid pulver i 20 g gel påføres et brannsårområde på 100 cm².

NexoBrid skal ikke påføres mer enn 15 % av den totale kroppsoverflaten (TBSA) (se også pkt. 4.4, Koagulopati).

NexoBrid skal være i kontakt med brannsåret i 4 timer. Det er svært begrenset informasjon om bruken av NexoBrid på områder hvor sårskorpene ikke ble borte etter første påføring.

En annen og påfølgende påføring er ikke anbefalt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen informasjon om bruk av NexoBrid hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Disse pasientene bør overvåkes nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen informasjon om bruk av NexoBrid hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene bør overvåkes nøye.

Eldre pasienter

Det er begrenset erfaring med NexoBrid hos eldre pasienter (> 65 år). Vurderingen av fordeler/risikoer skal inkludere hensynet til den høyere frekvensen av følgesykdommer eller behandling med andre legemidler hos eldre. Doseringsjustering er ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av NexoBrid hos barn og ungdom under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Hittil tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

NexoBrid er ikke indisert for bruk hos pasienter yngre enn 18 år.

Administrasjonsmåte

Bruk på hud.

Før bruk skal pulveret blandes med gelen slik at det danner en jevn gel.

NexoBrid skal påføres et rent, keratinfritt (blemmer fjernet) og fuktig sårområde.

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) ved sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføringen med NexoBrid.

For instruksjoner vedrørende klargjøring av NexoBrid gel, se pkt. 6.6.

Klargjøring av pasient og sårområde

Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med NexoBrid (se også pkt. 4.4, Koagulopati).

- Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.
- Såret må rengjøres grundig, og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og hindre NexoBrid fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan påvirke virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid.
For å hindre mulig irritasjon av skadet hud ved utilsiktet kontakt med NexoBrid, kan slike områder beskyttes med et lag med en steril, fet salve.
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

Påføring av NexoBrid

- Innen 15 minutter etter blanding må NexoBrid påføres det fuktete brannsåret topisk, i en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret må deretter dekkes til med en steril okklusivforbinding som klebes til den sterile, klebrige barrieren i henhold til instruksjonene ovenfor (se *Klargjøring av pasient og sårområde*). NexoBrid gel må fylle hele okklusivforbindingen, og man må sørge spesielt for at det ikke er luft under okklusivforbindingen. Et lett press på okklusivforbindingen i området som har kontakt med den klebrige barrieren, vil sikre sammenføyning mellom den okkluderende filmen og den sterile, klebrige barrieren og vil sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.
- Det bandasjerte såret må dekkes med en løs, tett og myk forbinding som holdes på plass med en bandasje.
- Forbindingen må være på i 4 timer.

Fjerning av NexoBrid

- Egnede forebyggende analgetika må administreres.
- Etter 4 timers behandling med NexoBrid, må okklusivforbindingen fjernes med aseptisk teknikk.
- Den klebrige barrieren må fjernes med et sterilt, butt instrument (f.eks. tungedepressor).
- Den oppløste sårkorpen må fjernes fra såret ved å stryke den bort med et sterilt, butt instrument.
- Såret må tørkes grundig, først med et stort, sterilt, tørt gasbind eller en serviett, deretter med et sterilt gasbind eller en serviett som har blitt gjennombløtt med steril, isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlede området må gnies til overflaten ser lysrød ut med små blødningspunkter eller til vevet er hvitaktig. Å gni vil ikke fjerne faste uoppløste sårkorper i områder hvor det fortsatt finnes sårkorper.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i ytterligere 2 timer.

Sårstell etter debridering

- Det debriderte området må dekkes til umiddelbart med midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårkorper og/eller infeksjon.
- Før et permanent hud-dekke eller en midlertidig hudsubstitutt påføres et nylig enzymatisk debridert område, må en gjennomvåt, våt-til-tørr forbindelse legges på.
- Før graftene eller den primære forbindingen påføres, må den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.
- Sår som har områder med fullhudsdybde og dype brannsårbør autografteres så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid. Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid. Se pkt. 4.4.

Hvert hetteglass med NexoBrid, gel eller rekonstituert gel skal kun brukes på én enkelt pasient.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor ananas eller papain (se også pkt. 4.4) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin absorberes systemisk fra brannsårområder (se pkt. 5.2).

NexoBrid er ikke anbefalt for bruk på:

- penetrerende brannsårbør fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) og/eller vitale strukturer (f.eks. større kar, øyne) blir eller kan bli eksponert under debridering.
- kjemiske brannsårbør.
- sårbør kontaminert med radioaktive stoffer eller andre farlige stoffer for å unngå uforutsette reaksjoner med produktet og en økt risiko for spredning av det farlige stoffet.

Bruk hos pasienter med kardiopulmonal og pulmonal sykdom.

NexoBrid skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiopulmonal og pulmonal sykdom, inkludert pulmonal brantraume og antatt pulmonal brantraume.

Generelle regler for egnet pleie av brannsårbør må følges ved bruk av NexoBrid. Dette inkluderer egnet tildekking av det eksponerte vevet.

Brannsårbør som det er begrenset eller ingen erfaring med

Det finnes ingen erfaring om bruk av NexoBrid på:

- perineale og genitale brannsåre.
- elektriske brannsåre.

Det finnes begrenset informasjon om bruk av NexoBrid på brannsåre i ansiktet.

NexoBrid må brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Øynene må beskyttes godt under behandling av brannsåre i ansiktet ved å bruke klebrige oljebaserte salver.

Det finnes begrensede farmakokinetiske data for pasienter med TBSA på mer enn 15 %. På grunn av sikkerhetstilsyn (se også pkt. 4.4, Koagulopati) skal ikke NexoBrid påføres på mer enn 15 % TBSA (Total Body Surface Area).

Forebygging av sårkomplikasjoner

I NexoBrid-studier fikk sår med synlige hudrester leges med spontan epitelisering. I flere tilfeller ble ikke såret tilstrekkelig leget, og autografting ble nødvendig på et senere tidspunkt. Dette førte til signifikant forsinkelse av sårlukkingen, noe som er forbundet med økt risiko for sår-relaterte komplikasjoner. Sår med områder av fullhudsdybde og dype sår bør derfor autograftes så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid (se pkt. 5.1 for studieresultater). Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid. Se også pkt. 4.2 og 4.8.

Som i tilfeller med kirurgisk debridert sår, for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon, skal det debriderede området umiddelbart dekkes til av midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger. Ved påføring av et permanent hud-dekke (f.eks. autograft) eller midlertidig hudsubstitutt (f.eks. allograft) til et nylig enzymatisk debridert område, skal det sørges for at den debriderede sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.

Øyebeskyttelse

Direkte kontakt med øynene skal unngås. Dersom det er fare for øyekontakt, skal pasientens øyne beskyttes med en fet øyesalve.

I tilfelle øyekontakt skal utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter.

Overfølsomhetsreaksjoner, hudeksponering

Det har blitt rapportert alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi (manifestert som utslett, erytem, hypotensjon, takykardi) hos pasienter som har gjennomgått debridering med NexoBrid. Allergiske reaksjoner overfor bromelin har vært rapportert i litteraturen (inkludert anafylaktiske reaksjoner og andre typer umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner). I tillegg har det vært rapportert en type forsinket allergisk hudreaksjon (cheilit) etter langvarig hudeksponering (munnvann) og Det har også vært rapportert om mistenkt sensitivisering etter oral eksponering og etter gjentatt yrkeshygienisk luftveiseksponering.

Muligheten for at NexoBrid (et proteinprodukt) forårsaker sensibilisering skal vurderes når pasienter re-eksponeres for produkter som inneholder bromelin senere i livet. Bruk av NexoBrid på senere brannskade er ikke anbefalt.

I tilfelle hudeksponering, skal NexoBrid skylles av med vann for å redusere muligheten for hudsensibilisering (se pkt. 6.6).

Kryssfølsomhet

Kryssfølsomhet mellom bromelin og papain, samt lateksproteiner (kjent som lateks-frukt-syndrom), bigift og pollen fra oliventrær har vært rapportert i litteraturen.

Koagulopati

Det er ikke kjent om påføring av NexoBrid har noen relevant effekt på hemostase. En økning i hjerterytmen (inkludert takykardi), reduksjon av blodplateaggregering og plasmafibrinogennivå og en moderat økning i partiell tromboplastin og protrombintider har i litteraturen vært rapportert som mulige effekter etter peroral administrering av bromelin. *In vitro* data og data fra dyr antyder at bromelin også kan fremme fibrinolyse. Under den kliniske utviklingen av NexoBrid var det ingen indikasjoner om en økt blødningstendens eller blødning ved debrideringsstedet.

NexoBrid skal brukes med forsiktighet hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser, lave blodplattell og økt risiko for blødning av andre årsaker f.eks. magesår og sepsis. Pasienter skal overvåkes for mulige tegn på koaguleringsavvik.

Overvåking

I tillegg til rutinemessig overvåking av brannsårpasienter (f.eks. vitale tegn, volum-/vann-/elektrolyttstatus, fullstendige blodtelling, serumalbumin og leverenzymnivåer), skal pasienter behandlet med NexoBrid overvåkes for:

- Økning i kroppstemperaturen.
- Tegn på lokale og systemiske betennelses- og infeksjonsprosesser.
- Tilstander som kan fremkalles eller forverres av analgetisk premedisinering (f.eks. gastrisk dilatasjon, kvalme og fare for plutselige brekninger, forstoppelse) eller antibiotikaproylakse (f.eks. diaré).
- Tegn på lokale eller systemiske allergiske reaksjoner.
- Potensiell effekt på hemostase (se ovenfor).

Fjerning av topisk påførte antibakterielle legemidler før påføring av NexoBrid.

Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan påvirke virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med NexoBrid er blitt utført.

Reduksjon av blodplateaggregering og plasmafibrinogennivåer og en moderat økning i partiell tromboplastin og protrombintider har vært rapportert som mulige effekter etter peroral administrering av bromelin. *In vitro* data og data fra dyr antyder at bromelin også kan fremme fibrinolyse. Forsiktighet og overvåking er derfor nødvendig ved foreskriving av samtidige legemidler som påvirker koagulering. Se også pkt. 4.4.

Når NexoBrid er absorbert, er det en hemmer av cytokrom P 450 2C8 (CYP2C8) og P450 2C9 (CYP2C9). Dette skal vurderes hvis NexoBrid brukes på pasienter som mottar substrater av CYP2C8 (inkludert amiodaron, amodiakin, klorokin, fluvastatin, paclitaxel, pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon, sorafenib og torasemid) og substrater av CYP2C9 (inkludert ibuprofen, tolbutamid, glipizid, losartan, celekoksib, warfarin og fenytoin).

Topisk påførte antibakterielle legemidler (f.eks. sølvsulfadiazin eller povidonjod) kan redusere effekten av NexoBrid (se pkt. 4.4).

Bromelin kan forsterke virkningene av fluorouracil og vincristin. Pasienter bør overvåkes for økt toksisitet.

Bromelin kan forsterke den hypotensive effekten av ACE-hemmere, noe som fører til større blodtrykksfall enn forventet. Blodtrykket bør overvåkes hos pasienter som mottar ACE inhibitorer.

Bromelin kan øke døsigthet forårsaket av noen legemidler (f.eks. benzodiazepiner, barbiturater, narkotika og antidepressiva). Dette bør tas i betraktning ved dosering av slike legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av NexoBrid hos gravide kvinner.

Studier på dyr er utilstrekkelige for en ordentlig vurdering av muligheten for at NexoBrid kan påvirke embryonal/føtal utvikling (se punkt 5.3).

Ettersom sikker bruk av NexoBrid under graviditet ennå ikke er fastslått, er NexoBrid ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin eller dets metabolitter, blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre i minst 4 dager etter at påføring med NexoBrid iverksettes.

Fertilitet

Ingen studier er utført for å vurdere effekten av NexoBrid på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene fra bruk av NexoBrid er lokale smerter og forbigående pyreksi/hypertermi. Når NexoBrid ble brukt i et regime som inkluderte anbefalte forebyggende analgetika, som er vanlig for omfattende bandasjeskift hos brannskadde pasienter og antibakteriell oppbløting av sårskorpen før og etter NexoBrid påføres (se pkt. 4.2), ble smerter rapportert hos 3,6 % av pasientene, pyreksi/hypertermi hos 19,1 % av pasientene. Hyppigheten av smerter og pyreksi/hypertermi var høyere uten disse forholdsreglene (se nedenfor).

Tabell over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Frekvensen av bivirkningene presentert nedenfor reflekterer bruk av NexoBrid til fjerning av sårskorper fra dype brannsåre (delhud eller fullhud) i et regime med lokal antibakteriell profylakse, anbefalt analgetika, samt dekking av sårområdet etter påføring med NexoBrid i 4 timer med en okklusivforbinding for å sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.

En asterisk (*) indikerer at ytterligere informasjon om den respektive bivirkningen står oppført nedenfor listen over bivirkninger.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Sårinfeksjon

Hud- og underhudssykdommer/Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Vanlige: Sårkomplikasjoner*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Pyreksi/hypertermi*

Vanlige: Lokale smerter*

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pyreksi/hypertermi

I studier med rutinemessig antibakteriell oppbløting av behandlingsområdet før og etter påføring av NexoBrid (se pkt. 4.2), ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos 19,1 % av pasientene behandlet med NexoBrid og hos 15,8 % av kontrollpasientene behandlet i henhold til standard pleie. I NexoBrid-gruppen ble hendelsen gradert som mild, moderat eller alvorlig hos henholdsvis 9,1 %, 9,1 %, og 0 % av pasientene.

I studier uten bruk av antibakteriell oppbløting, ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos 35,6 % av pasientene som ble behandlet med NexoBrid, sammenlignet med 18,6 % av kontrollpasientene. I NexoBrid-gruppen ble hendelsen gradert som mild, moderat eller alvorlig hos henholdsvis 30,0 %, 5,6 % og 1,1 % av pasientene.

Smerter

Når NexoBrid ble brukt i et regime som inkluderte anbefalte forebyggende analgetika, som er vanlig for omfattende bandasjeskift hos pasienter med brannskader (se pkt. 4.2), ble lokale smerter rapportert hos 3,6 % av pasientene behandlet med NexoBrid og hos 4,0 % av kontrollpasientene behandlet i henhold til standard pleie. I NexoBrid-gruppen ble hendelsen gradert som mild, moderat eller alvorlig hos henholdsvis 0,9 %, 0,9 % og 1,8 % av pasientene.

I studier hvor analgetika ble gitt til NexoBrid-behandlede pasienter etter behov, ble lokale smerter rapportert hos 23,3 % av pasientene som ble behandlet med NexoBrid og hos 11,4 % av kontrollpasientene. I NexoBrid-gruppen ble hendelsen gradert som mild, moderat og alvorlig hos henholdsvis 6,7 %, 7,8 % og 8,9 % av pasientene.

Sårkomplikasjoner

I kliniske fase 2- og fase 3-studier ble visse typer sårkomplikasjoner rapportert hyppigere i NexoBrid-gruppen enn i gruppen som ble behandlet i henhold til studiestedets standardbehandling (Standard of Care - SOC). Disse hendelsene inkluderte: Dypere sår eller uttørring (nedbrytning) av sår hos 5 pasienter (2,4 %) med NexoBrid og 0 med SOC, samt (partiell) graftsvikt hos 6 pasienter (2,9 %) med NexoBrid og 2 (1,6 %) med SOC (se pkt. 4.4).

Generelle infeksjoner

I kliniske fase 2- og fase 3-studier ble generelle infeksjoner (uten forbindelse til sårstedet, for eksempel urinveisinfeksjoner, virusinfeksjoner) rapportert hyppigere i NexoBrid-gruppen (0,147 hendelser per pasient) enn i gruppen som ble behandlet i henhold til studiestedets SOC (0,079 hendelser per pasient).

Pediatrik populasjon

Det finnes kun begrensede sikkerhetsdata fra bruk hos den pediatrike populasjonen. Fra disse dataene er det forventet at den totale sikkerhetsprofilen hos barn fra 4 år og hos ungdom, er omtrent som profilen hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Behandling med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, klargjort med et pulver:gel-forhold på 1:5 (0,16 g per gram med blandet gel), hos pasienter med dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) innenfor rammen til en klinisk studie, førte ikke til signifikante forskjeller i sikkerhetsfunn sammenlignet med behandling med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, klargjort med et pulver:gel-forhold på 1:10 (0,09 g per gram med blandet gel).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til sårbehandling, proteolytiske enzymer ATC-kode: D03BA03

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, er et debriderende stoff, som påføres topisk for fjerning av sårskorper fra dype brannsåre (delhud eller fullhud).

Virkningsmekanisme

Enzymblandingen i NexoBrid løser opp sårskorper på brannsåre. De spesifikke bestanddelene ansvarlig for denne effekten har ikke blitt identifisert. Hovedbestanddelen er bromelin fra stamme.

Klinisk effekt

Under den kliniske utviklingen ble totalt 362 pasienter behandlet med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin.

Effekten av NexoBrid hos mennesker ble evaluert, sammenlignet med standard pleie, i en randomisert, multisenter, multinasjonal, åpen, bekreftende fase 3-studie på hospitaliserte pasienter med dype brannsåre (delhud eller fullhud) over 5 til 30 % TBSA (Total Body Surface Area), men med totale brannskader på ikke mer enn 30 % TBSA.

NexoBrid (2 g/100 cm², tilsvarende 0,02 g/cm²) ble brukt som beskrevet i pkt. 4.2.

Standard pleie bestod av primær kirurgisk eksisjon og/eller ikke-kirurgisk debridering ved bruk av topiske legemidler, for å indusere macerasjon og autolyse av sårskorper i henhold til hvert studiesteds standardpraksis.

Aldersomfanget i gruppen som ble behandlet med NexoBrid var 4,4 til 55,7 år. Aldersomfanget i gruppen som ble behandlet med SOC var 5,1 til 55,7 år.

Effekten av sårskorpefjerningen ble evaluert ved å fastslå prosenten av sårområde med gjenværende sårskorpe som krevde ytterligere fjerning med eksisjon eller dermabrasjon, og prosentandelen av sår som krevde slik kirurgisk fjerning.

Effekten av tidspunktet for sårskorpefjerning ble evaluert hos pasienter med vellykket skorpefjerning (med minst 90 % sårskorpe fjernet fra alle sårene på pasienten kombinert), ved å fastslå tiden gått etter skaden, samt fra informert samtykke til vellykket fjerning.

Det ko-primære slutt punktet for effektanalysen var:

- prosentandelen av dype delhudssår som krever eksisjon eller dermabrasjon, og
- prosentandelen av dype delhudssår som ble autograftet.

Dette slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåret med full dybde alltid krever grafting.

Effektdataene produsert i denne studien for alle aldersgruppene kombinert, samt fra undergruppene for barn og ungdom er oppsummert nedenfor.

	NexoBrid	SOC	p-verdi
Dype delhudssår som krever eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)			
Antall sår	106	88	
% sår som krevde kirurgi	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert ¹ (gjennomsnitt ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Dype sår av partiell tykkelse som ble autograftet*			
Antall sår	106	88	
% av sår autograftet	17,9 %	34,1 %	0,0099
% av sårområdet som ble autograftet (gjennomsnitt ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
Dype brannsåret (delhud og/eller fullhud) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)			
Antall sår	163	170	
% sår som krevde kirurgi	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert ¹ (gjennomsnitt ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
Tidsforløp til fullstendig lukking av sår (tid fra ICF**)			
Antall pasienter ²	70	78	
Dager til lukking av siste sår (gjennomsnitt ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tidsforløp til vellykket sårskorpefjerning			
Antall pasienter	67	73	
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter skade	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter samtykke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Rapporterte pasienter uten vellykket sårskorpefjerning	7	8	

¹ Målt ved første omgang, hvis det var mer enn én kirurgisk omgang.

² Alle randomiserte pasienter med tilgjengelige data for fullstendig sårlukking.

* Slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåret med full dybde alltid krever grafting.

** Informert samtykke

Følgende tabell viser resultatene av blandede sår. Sammenligningene av blandede sår skal tolkes med forsiktighet ettersom de er basert på grupper som ikke er fullt ut randomiserte, og de blandede sårene behandlet med NexoBrid var totalt sett større og hadde større områder med full dybde.

Blandede sår (med områder med delvis og/eller full dybde) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)

	NexoBrid	SOC
--	----------	-----

	(Antall sår)	(Antall sår)
% sår som krevde kirurgi	41,7 % (20/48)	78,3 % (47/60)
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert	25,5 % (n=48)	64,0 % (n=60)

Blandede sår (med områder med delvis og full dybde) som ble autograftet

	NexoBrid (Antall sår)	SOC (Antall sår)
Baselinekarakteristika for alle blandede sår	48 sår	60 sår
Størrelse: % gjennomsnittlig TBSA	7,43	6,33
Dybde:		
Overfladisk (% TBSA)	0,67	0,92
DPT (% TBSA)	3,85	3,13
FT (% TBSA)	2,90	2,29
Forekomst av autograft	70,8 % (34/48)	63,3 % (38/60)
% av sårområdet autograftet	55,5 % (n=48)	45,8 % (n=60)

Tabellen nedenfor viser tidsforløpet til fullstendig lukking av sår fra debrideringen begynner.

Sårtype	NexoBrid	SOC
	Dager (gj.snitt ± SD) (antall sår)	Dager (gj.snitt ± SD) (antall sår)
Alle sår (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Ikke-autograftede sår (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Autograftede sår (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Dype sår (delhud)	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Fullhudssår	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Blandede sår (dype delhuds- og fullhudssår)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Ikke-autograftede, blandede sår	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Autograftede, blandede sår	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

* Disse sammenligningene skal tolkes med forsiktighet ettersom de er basert på grupper som ikke er fullt ut randomisert

¹ ITT (Intent To Treat-populasjon): alle de randomiserte pasientene

Forskjellen i tidsforløpet til fullstendig lukking av sår er hovedsakelig forbundet med den enkelte leges sårbehandlingsstrategi. Forsøk på å begrense grafting og å muliggjøre spontan epitelisering av sårrområdene som fortsatt har dermis, kan forlenge tiden til første autograft (tid til autograft: NexoBrid: 14,7 dager mot SOC: 5,9 dager) og dermed forlenge fullstendig sårlukking.

Pediatrik populasjon

Effektdata generert i denne studien fra en analyse av en undergruppe med barn og ungdom er oppsummert nedenfor. Tilgjengelige data er begrenset, og NexoBrid skal ikke brukes hos pasienter under 18 år.

	NexoBrid	SOC	p-verdi
Dype delhudssår som krever eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)			

Antall sår	23	22	
% sår som krevde kirurgi	21,7 %	68,2 %	0,0017
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert ¹ (gjennomsnitt ± SD)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001

Dype delhudssår som ble autograftet*

Antall sår	23	22	
% av sår autograftet	21,7 %	31,8 %	0,4447
% av sårområdet som ble autograftet (gjennomsnitt ± SD)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754

Dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)

Antall sår	29	41	
% sår som krevde kirurgi	20,7 %	78 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert ¹ (gjennomsnitt ± SD)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001

Tidsforløp til fullstendig lukking av sår (tid fra ICF**)

Antall pasienter ²	14	15	
Dager til lukking av siste sår (gjennomsnitt ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075

Tidsforløp til vellykket sårskorpefjerning

Antall pasienter	14	15	
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter skade	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter samtykke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Rapporterte pasienter uten vellykket sårskorpefjerning	0	1	

¹ Målt ved første omgang, hvis det var mer enn én kirurgisk omgang.

² Alle randomiserte pasienter med tilgjengelige data for fullstendig sårlukking.

* Slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåre med full dybde alltid krever grafting.

** Informert samtykke

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med NexoBrid i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av brannsåre på den ytre kroppsoverflaten (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Omfanget av systemisk absorpsjon fra et brannsåre, C_{max} , T_{max} , AUC, og $t_{1/2}$ for bromelin fra NexoBrid ble undersøkt hos 16 brannskadepasienter med delhudssår (middels dype og dype). Gjennomsnittlig TBSA var 10 %. 60 % av de behandlede sårområdene var delhudssår og/eller fullhudssår. NexoBrid ble påført brannsårene én gang med en dose på 2 g NexoBrid pulver/20 g gel/100 cm² hud.

Serumkonsentrasjonene av NexoBrid ble fastslått ved bruk av en modifisert elektrokjemiluminescens (ECL) immunanalyse av sandwich-prinsipp.

Det påførte samlede doseomfanget var 5 til 30 g konsentrat av proteolytiske enzymer som er beriket med bromelin fra NexoBrid. Hos 4 pasienter, som hadde mottatt henholdsvis 5, 7, 12 og 17 g, var det indikasjoner på en betydelig høyere systemisk absorpsjon.

C_{max} var 6020 ± 5020 ng/ml (gjennomsnitt ± SD) for gruppen på 15 pasienter, med et omfang på 888 til 15 700 ng/ml. Hos de 4 pasientene med indikasjoner på høyere absorpsjon, var dosenormalisert

C_{max} fra 788-900 ng/ml per gram NexoBrid. Hos de andre pasientene var dosenormalisert C_{max} fra 141-523 ng/ml per gram NexoBrid.

En C_{max} på 40 µg/ml kan være mulig hos mennesker når NexoBrid administreres under godkjente forhold, hvor det tas i betraktning at farmakokinetikken kun har vært evaluert hos pasienter som hovedsakelig har overflatesår, og som får halve maksimaldosen.

AUC fra tidspunkt null til 48 timer etter administrering (AUC_{last}) var $43\,400 \pm 46\,100$ ngh/ml (gjennomsnitt \pm SD) for gruppen på 15 pasienter, med et omfang på 4560-167 000 ngh/ml. Hos pasientene med indikasjoner på høyere absorpsjon hadde dosenormalisert (per gram NexoBrid) AUC_{last} et omfang fra 4500-9820 ngh/ml per gram NexoBrid. Hos andre pasienter var dosenormalisert AUC_{last} fra 887-3930 ng/ml per gram NexoBrid.

Disse resultatene for C_{max} og AUC_{last} indikerer at systemisk absorpsjon kan avhenge av både den påførte dosen med NexoBrid (i forhold til det dekkede sårområdet), og andre pasientspesifikke faktorer.

T_{max} for 10 av de 15 pasientene var 2 timer og for 5 pasienter var T_{max} 4 timer.

Distribusjon

Ifølge en litteraturreport, i plasma, binder cirka 50% av bromelain seg til de humane plasma-antiproteinaser α_2 -makroglobulin og α_1 -antichymotrypsin.

Eliminasjon:

Terminal halveringstid (fastslått ved bruk av data fra 16 til 48 timer etter dosering for 12 pasienter) var $11,7 \pm 3,5$ timer (gjennomsnitt \pm SD), med et omfang fra 8,5 til 19,9 timer.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametre og omfanget av absorpsjon er ikke studert hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

NexoBrid ble godt tolerert når det ble påført intakt hud på minigris, men forårsaket alvorlig irritasjon og smerter når det ble påført skadet hud.

En enkelt intravenøs infusjon av en oppløsning fremstilt fra NexoBrid pulver, på minigris ble godt tolerert ved dosenivåer på opptil 12 mg/kg (*oppnår plasmanivåer 2,5 ganger høyere enn hos mennesker etter påføring av den klinisk foreslåtte dosen på 15 % av TSBA*), men høyere doser var åpenbart toksiske og forårsaket blødninger i flere vev. Gjentatte intravenøse injeksjoner av doser på opptil 12 mg/kg hver tredje dag på minigris ble godt tolerert de tre første gangene, men alvorlige kliniske tegn på toksisitet (f.eks. blødninger i flere organer) ble observert etter de tre resterende injeksjonene. Slike effekter kan fortsatt sees etter en rekonvalesensperiode på 2 uker.

I embryoføtale utviklingsstudier med intravenøs administrering av NexoBrid til rotte og kanin, avdekket ingen indirekte eller direkte toksisitet for det utviklende embryo/foster. Men maternale eksponeringsnivåer var betydelig lavere enn maksimalt eksponeringsnivå rapportert fra en klinisk setting (10-500 ganger lavere enn human AUC, 3-50 ganger lavere enn human C_{max}). Siden NexoBrid ble tolerert dårlig av de opprinnelige dyrene, anses ikke disse studiene som relevante for risikovurdering for mennesker. NexoBrid viste ingen gentoksisk aktivitet ved undersøkelser i standardsettet av *in vitro*- og *in vivo*-studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

NexoBrid pulver
Ammoniumsulfat
Eddiksyre

Gel
Karbomer 980
Dinatriumfosfat, vannfritt
Natriumhydroksid
Vann for injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) på sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføring av NexoBrid. Gjenværende antibakterielle legemidler kan påvirke virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Av mikrobiologiske hensyn, og fordi den enzymatiske aktiviteten til produktet reduseres progressivt etter blanding, skal det rekonstituerte produktet brukes omgående etter klargjøring (innen 15 minutter).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).

Oppbevares oppreist slik at gelen holdes nederst i flasken, og oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 g pulver i et hetteglass (glass av type II) med en propp i gummi (brombutyl) og et lokk (aluminium), og 20 g gel i en flaske (borsilikat, glass type I), forseglet med en gummipropp og tildekket med et skrulokk (inngrepsikker polypropylen).

Pakningsstørrelser på 1 hetteglass med pulver og 1 flaske gel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det er rapportert om at yrkesmessig eksponering for bromelin har ført til sensibilisering. Sensibilisering kan ha forekommet på grunn av inhalering av bromelinpulver. Allergiske reaksjoner overfor bromelin inkluderer anafylaktiske reaksjoner og andre typer umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner. Dette bør det tas hensyn til når NexoBrid blandes med gelen. Pulveret bør ikke inhaleres. Se også pkt. 4.4.

Utsiktet kontakt med øynene må unngås. Ved øyekontakt må utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. Ved tilfelle hudeksponering må NexoBrid skylles av med vann.

Klargjøring av NexoBrid gel (blande pulver med gel)

- NexoBrid pulver og gel er sterilt. En aseptisk teknikk må brukes når NexoBrid pulver blandes med gelen.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver må ristes kraftig for å pulverisere pulverblokken med NexoBrid.
- Hetteglasset med pulver må åpnes ved å varsomt rive av aluminiumslokket og fjerne gummiproppen.
- Når flasken med gel åpnes, må det sørges for at forseglingsringen løsner fra flaskens lokk. Dersom forseglingsringen allerede var løsnet fra lokket før åpning, må flasken kasseres og en ny gelflaske brukes.
- Pulveret overføres til den medfølgende gelflasken. Om nødvendig kan en steril spatel brukes til å brette løs den tørre pulverblokken i hetteglasset før overføring.
- Pulver og gel må blandes grundig til man har en jevn, svakt brungul til svakt brun blanding. Man må vanligvis blande pulver og gel i 1 til 2 minutter for å oppnå dette.
- Gelen bør klargjøres ved pasientens seng.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 desember 2012

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 5 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 5 g/55 g/gel).

Det proteolytiske enzympreparatet er en blanding av enzymer fra stammen til *Ananas comosus* (ananasplante).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og gel til gel

Pulveret er off-white til lysebrunt. Gelen er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

NexoBrid er indisert til fjerning av sårskorper hos voksne med dype brannsåre (delhud og fullhud).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

NexoBrid skal kun påføres av helsepersonell som har opplæring på spesialklinikker for brannskader.

Dosering

5 g NexoBrid pulver i 50 g gel påføres et brannsårområde på 250 cm².

NexoBrid skal ikke påføres mer enn 15 % av den totale kroppsoverflaten (TBSA) (se også pkt. 4.4, Koagulopati).

NexoBrid skal være i kontakt med brannsåret i 4 timer. Det er svært begrenset informasjon om bruken av NexoBrid på områder hvor sårskorpene ikke ble borte etter første påføring.

En annen og påfølgende påføring er ikke anbefalt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen informasjon om bruk av NexoBrid hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Disse pasientene bør overvåkes nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen informasjon om bruk av NexoBrid hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene bør overvåkes nøye.

Eldre pasienter

Det er begrenset erfaring med NexoBrid hos eldre pasienter (> 65 år). Vurderingen av fordeler/risikoen skal inkludere hensynet til den høyere frekvensen av følgesykdommer eller behandling med andre legemidler hos eldre. Doseringsjustering er ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av NexoBrid hos barn og ungdom under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Hittil tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

NexoBrid er ikke indisert for bruk hos pasienter yngre enn 18 år.

Administrasjonsmåte

Bruk på hud.

Før bruk skal pulveret blandes med gelen slik at det danner en jevn gel.

NexoBrid skal påføres et rent, keratinfritt (blemmer fjernet) og fuktig sårområde.

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) ved sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføringen med NexoBrid.

For instruksjoner vedrørende klargjøring av NexoBrid gel, se pkt. 6.6.

Klargjøring av pasient og sårområde

Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med NexoBrid (se også pkt. 4.4, Koagulopati).

- Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.
- Såret må rengjøres grundig og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og hindre NexoBrid fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan påvirke virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid.
For å hindre mulig irritasjon av skadet hud ved utilsiktet kontakt med NexoBrid, kan slike områder beskyttes med et lag med en steril, fet salve.
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

Påføring av NexoBrid

- Innen 15 minutter etter blanding må NexoBrid påføres det fuktete brannsåret topisk, i en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret må deretter dekkes til med en steril okklusivforbinding som klebes til den sterile, klebrige barrieren i henhold til instruksjonene ovenfor (se *Klargjøring av pasient og sårområde*). NexoBrid gel må fylle hele okklusivforbindingen, og man må sørge spesielt for at det ikke er luft under okklusivforbindingen. Et lett press på okklusivforbindingen i området som har kontakt med den klebrige barrieren vil sikre sammenføyning mellom den okkluderende filmen og den sterile klebrige barrieren og vil sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.
- Det bandasjerte såret må dekkes med en løs, tett og myk forbinding som holdes på plass med en bandasje.
- Forbindingen må være på i 4 timer.

Fjerning av NexoBrid

- Egnede forebyggende analgetika må administreres.
- Etter 4 timers behandling med NexoBrid, må okklusivforbindingen fjernes med aseptisk teknikk.
- Den klebrige barrieren må fjernes med et sterilt, butt instrument (f.eks. tungedepressor).
- Den oppløste sårskorpen må fjernes fra såret ved å stryke den bort med et sterilt, butt instrument.
- Såret må tørkes grundig, først med et stort sterilt tørt gasbind eller en serviett, deretter med et sterilt gasbind eller en serviett som har blitt gjennombløtt med steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlede området må gnis til overflaten ser lyserød ut med små blødningspunkter eller til vevet er hvitaktig. Å gni vil ikke fjerne faste uoppløste sårskorper i områder hvor det fortsatt finnes sårskorper.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i ytterligere 2 timer.

Sårstell etter debridering

- Det debriderte området må dekkes til umiddelbart med midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger for å hindre uttørring og/eller dannelse av pseudo-sårskorper og/eller infeksjon.
- Før et permanent hud-dekke eller en midlertidig hudsubstitutt påføres et nylig enzymatisk debridert område, må en gjennomvåt, våt-til-tørr forbindelse legges på.
- Før graftene eller den primære forbindingen påføres, må den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.
- Sår som har områder med fullhudsdybde og dype brannsårbør autografteres så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid. Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid. Se pkt. 4.4.

Hvert hetteglass med NexoBrid, gel eller rekonstituert gel skal kun brukes på én enkelt pasient.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor ananas eller papain (se også pkt. 4.4) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin absorberes systemisk fra brannsårområder (se pkt. 5.2).

NexoBrid er ikke anbefalt for bruk på:

- penetrerende brannsårbør fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) og/eller vitale strukturer (f.eks. større kar, øyne) blir eller kan bli eksponert under debridering.
- kjemiske brannsårbør.
- sårbør kontaminert med radioaktive stoffer eller andre farlige stoffer for å unngå uforutsette reaksjoner med produktet og en økt risiko for spredning av det farlige stoffet.

Bruk hos pasienter med kardiopulmonal og pulmonal sykdom.

NexoBrid skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiopulmonal og pulmonal sykdom, inkludert pulmonal brantraume og antatt pulmonal brantraume.

Generelle regler for egnet pleie av brannsårbør må følges ved bruk av NexoBrid. Dette inkluderer egnet tildekking av det eksponerte vevet.

Brannsårbør som det er begrenset eller ingen erfaring med

Det finnes ingen erfaring om bruk av NexoBrid på:

- perineale og genitale brannsåre.
- elektriske brannsåre.

Det finnes begrenset informasjon om bruk av NexoBrid på brannsåre i ansiktet.

NexoBrid må brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Øynene må beskyttes nøye under behandling av ansiktsbrannskader, ved bruk av klebrig barriereolje.

Det finnes begrensede farmakokinetiske data for pasienter med TBSA på mer enn 15 %. På grunn av sikkerhetstilsyn (se også pkt. 4.4, Koagulopati) skal ikke NexoBrid påføres på mer enn 15 % TBSA (Total Body Surface Area).

Forebygging av sårkomplikasjoner

I NexoBrid-studier fikk sår med synlige hudrester leges med spontan epitelisering. I flere tilfeller ble ikke såret tilstrekkelig leget, og autografting ble nødvendig på et senere tidspunkt. Dette førte til signifikant forsinkelse av sårlukkingen, noe som er forbundet med økt risiko for sår-relaterte komplikasjoner. Sår med områder av fullhudsdybde og dype sår bør derfor autograftes så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid (se pkt. 5.1 for studieresultater). Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid. Se også pkt. 4.2 og 4.8.

Som i tilfeller med kirurgisk debridert sår, for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon, skal det debriderede området umiddelbart dekket til av midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger. Ved påføring av et permanent hud-dekke (f.eks. autograft) eller midlertidig hudsubstitutt (f.eks. allograft) til et nylig enzymatisk debridert område, skal det sørges for at den debriderede sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.

Øyebeskyttelse

Direkte kontakt med øynene skal unngås. Dersom det er fare for øyekontakt, skal pasientens øyne beskyttes med en fet øyesalve.

I tilfelle øyekontakt skal utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter.

Overfølsomhetsreaksjoner, hudeksponering

Det har blitt rapportert alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi (manifestert som utslett, erytem, hypotensjon, takykardi) hos pasienter som har gjennomgått debridering med NexoBrid. Allergiske reaksjoner overfor bromelin har vært rapportert i litteraturen (inkludert anafylaktiske reaksjoner og andre typer umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner). I tillegg har det vært rapportert en type forsinket allergisk hudreaksjon (cheilit) etter langvarig hudeksponering (munnvann) og Det har også vært rapportert om mistenkt sensitivisering etter oral eksponering og etter gjentatt yrkeshygienisk luftveiseeksponering.

Muligheten for at NexoBrid (et proteinprodukt) forårsaker sensibilisering skal vurderes når pasienter re-eksponeres for produkter som inneholder bromelin senere i livet. Bruk av NexoBrid på senere brannskade er ikke anbefalt.

I tilfelle hudeksponering, skal NexoBrid skylles av med vann for å redusere muligheten for hudsensibilisering (se pkt. 6.6).

Kryssfølsomhet

Kryssfølsomhet mellom bromelin og papain, samt lateksproteiner (kjent som lateks-frukt-syndrom), bigift og pollen fra oliventrær har vært rapportert i litteraturen.

Koagulopati

Det er ikke kjent om påføring av NexoBrid har noen relevant effekt på hemostase. En økning i hjerterytmen (inkludert takykardi) reduksjon av blodplateaggregering og plasmafibrinogennivå og en moderat økning i partiell tromboplastin og protrombintider har i litteraturen vært rapportert som mulige effekter etter peroral administrering av bromelin. *In vitro* data og data fra dyr antyder at bromelin også kan fremme fibrinolyse. Under den kliniske utviklingen av NexoBrid var det ingen indikasjoner om en økt blødningstendens eller blødning ved debrideringsstedet.

NexoBrid skal brukes med forsiktighet hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser, lave blodplatetall og økt risiko for blødning av andre årsaker f.eks. magesår og sepsis. Pasienter skal overvåkes for mulige tegn på koaguleringsavvik.

Overvåking

I tillegg til rutinemessig overvåking av brannsårpasienter (f.eks. vitale tegn, volum-/vann-/elektrolyttstatus, fullstendige blodtelling, serumalbumin og lever enzymnivåer), skal pasienter behandlet med NexoBrid overvåkes for:

- Økning i kroppstemperaturen.
- Tegn på lokale og systemiske betennelses- og infeksjonsprosesser.
- Tilstander som kan fremkalles eller forverres av analgetisk premedisinering (f.eks. gastrisk dilatasjon, kvalme og fare for plutselige brekninger, forstoppelse) eller antibiotika profylakse (f.eks. diaré).
- Tegn på lokale eller systemiske allergiske reaksjoner.
- Potensiell effekt på hemostase (se ovenfor).

Fjerning av topisk påførte antibakterielle legemidler før påføring av NexoBrid.

Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan påvirke virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med NexoBrid er blitt utført.

Reduksjon av blodplateaggregering og plasmafibrinogennivåer og en moderat økning i partiell tromboplastin og protrombintider har vært rapportert som mulige effekter etter peroral administrering av bromelin. *In vitro* data og data fra dyr antyder at bromelin også kan fremme fibrinolyse. Forsiktighet og overvåking er derfor nødvendig ved foreskriving av samtidige legemidler som påvirker koagulering. Se også pkt. 4.4.

Når NexoBrid er absorbert, er det en hemmer av cytokrom P 450 2C8 (CYP2C8) og P450 2C9 (CYP2C9). Dette skal vurderes hvis NexoBrid brukes på pasienter som mottar substrater av CYP2C8 (inkludert amiodaron, amodiakin, klorokin, fluvastatin, paclitaxel, pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon, sorafenib og torasemid) og substrater av CYP2C9 (inkludert ibuprofen, tolbutamid, glipizid, losartan, celekoksib, warfarin og fenytoin).

Topisk påførte antibakterielle legemidler (f.eks. sølvsulfadiazin eller povidonjod) kan redusere effekten av NexoBrid (se pkt. 4.4).

Bromelin kan forsterke virkningene av fluorouracil og vincristin.

Bromelin kan forsterke den hypotensive effekten av ACE-hemmere, noe som fører til større blodtrykksfall enn forventet. Blodtrykket bør overvåkes for pasienter som mottar ACE inhibitorer.

Bromelin kan øke døsigthet forårsaket av noen legemidler (f.eks. benzodiazepiner, barbiturater, narkotika og antidepressiva).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av NexoBrid hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige for en ordentlig vurdering av muligheten for at NexoBrid kan påvirke embryonal/føtal utvikling (se punkt 5.3).

Ettersom sikker bruk av NexoBrid under graviditet ennå ikke er fastslått, er NexoBrid ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre i minst 4 dager etter at påføring med NexoBrid starter.

Fertilitet

Ingen studier er utført for å vurdere effekten av NexoBrid på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste rapporterte bivirkningene fra bruk av NexoBrid er lokale smerter og forbigående pyreksi/hypertermi. Når NexoBrid ble brukt i et regime som inkluderte anbefalte forebyggende analgetika, som er vanlig for omfattende bandasjeskift hos brannskadde pasienter og antibakteriell oppbløting av sårskorpen før og etter NexoBrid påføres (se pkt. 4.2), ble smerter rapportert hos 3,6 % av pasientene, pyreksi/hypertermi hos 19,1 % av pasientene. Hyppigheten av smerter og pyreksi/hypertermi var høyere uten disse forholdsreglene (se nedenfor).

Tabell over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Frekvensen av bivirkningene presentert nedenfor reflekterer bruk av NexoBrid til fjerning av sårskorper fra dype brannår (delhud eller fullhud) i et regime med lokal antibakteriell profylakse, anbefalt analgetika, samt dekking av sårområdet etter påføring med NexoBrid i 4 timer med en okklusivforbinding for å sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.

En asterisk (*) indikerer at ytterligere informasjon om den respektive bivirkningen står oppført nedenfor listen over bivirkninger.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Sårinfeksjon

Hud- og underhudssykdommer/Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Vanlige: Sårkomplikasjoner*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Pyreksi/hypertermi*

Vanlige: Lokale smerter*

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pyreksi/hypertermi

I studier med rutinemessig antibakteriell oppbløting av behandlingsområdet før og etter påføring av NexoBrid (se pkt. 4.2), ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos 19,1 % av pasientene behandlet med NexoBrid og hos 15,8 % av kontrollpasientene behandlet i henhold til standard pleie. I NexoBrid-gruppen ble hendelsen gradert som mild, moderat eller alvorlig hos henholdsvis 9,1 %, 9,1 %, og 0 % av pasientene.

I studier uten bruk av antibakteriell oppbløting, ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos 35,6 % av pasientene som ble behandlet med NexoBrid, sammenlignet med 18,6 % av kontrollpasientene. I NexoBrid-gruppen ble hendelsen gradert som mild, moderat eller alvorlig hos henholdsvis 30,0 %, 5,6 % og 1,1 % av pasientene.

Smerter

Når NexoBrid ble brukt i et regime som inkluderte anbefalte forebyggende analgetika, som er vanlig for omfattende bandasjeskift hos pasienter med brannskader (se pkt. 4.2), ble lokale smerter rapportert hos 3,6 % av pasientene behandlet med NexoBrid og hos 4,0 % av kontrollpasientene behandlet i henhold til standard pleie. I NexoBrid-gruppen ble hendelsen gradert som mild, moderat eller alvorlig hos henholdsvis 0,9 %, 0,9 % og 1,8 % av pasientene.

I studier hvor analgetika ble gitt til NexoBrid-behandlede pasienter etter behov, ble lokale smerter rapportert hos 23,3 % av pasientene som ble behandlet med NexoBrid og hos 11,4 % av kontrollpasientene. I NexoBrid-gruppen ble hendelsen gradert som mild, moderat og alvorlig hos henholdsvis 6,7 %, 7,8 % og 8,9 % av pasientene.

Sårkomplikasjoner

I kliniske fase 2- og fase 3-studier, ble visse typer sårkomplikasjoner rapportert hyppigere i NexoBrid-gruppen enn i gruppen som ble behandlet i henhold til studiestedets standardbehandling (Standard of Care - SOC). Disse hendelsene inkluderte: Dypere sår eller uttørring (nedbrytning) av sår hos 5 pasienter (2,4 %) med NexoBrid og 0 med SOC, samt (partiell) graftsvikt hos 6 pasienter (2,9 %) med NexoBrid og 2 (1,6 %) med SOC (se pkt. 4.4).

Generelle infeksjoner

I kliniske fase 2- og fase 3-studier ble generelle infeksjoner (uten forbindelse til sårstedet, for eksempel urinveisinfeksjoner, virusinfeksjoner) rapportert hyppigere i NexoBrid-gruppen (0,147 hendelser per pasient) enn i gruppen som ble behandlet i henhold til studiestedets SOC (0,079 hendelser per pasient).

Pediatriisk populasjon

Det finnes kun begrensede sikkerhetsdata fra bruk hos den pediatrike populasjonen. Fra disse dataene er det forventet at den totale sikkerhetsprofilen hos barn fra 4 år og hos ungdom, er omtrent som profilen hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Behandling med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, klargjort med et pulver:gel-forhold på 1:5 (0,16 g per gram med blandet gel), hos pasienter med dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) innenfor rammen til en klinisk studie, førte ikke til signifikante forskjeller i sikkerhetsfunn sammenlignet med behandling med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, klargjort med et pulver:gel-forhold på 1:10 (0,09 g per gram med blandet gel).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Preparater for behandling av sår, proteolytiske enzymer ATC-kode: D03BA03

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, er et debriderende stoff, som påføres topisk for fjerning av sårskorper fra dype brannsåre (delhud eller fullhud).

Virkningsmekanisme

Enzymblandingen i NexoBrid løser opp sårskorper på brannsåre. De spesifikke bestanddelene ansvarlig for denne effekten har ikke blitt identifisert. Hovedbestanddelen er bromelin fra stamme.

Klinisk effekt

Under den kliniske utviklingen ble totalt 362 pasienter behandlet med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin.

Effekten av NexoBrid hos mennesker ble evaluert, sammenlignet med standard pleie, i en randomisert, multisenter, multinasjonal, åpen, bekreftende fase 3-studie på hospitaliserte pasienter med dype brannsåre (delhud eller fullhud) over 5 til 30 % TBSA (Total Body Surface Area), men med totale brannskader på ikke mer enn 30 % TBSA.

NexoBrid (2 g/100 cm², tilsvarende 0,02 g/cm²) ble brukt som beskrevet i pkt. 4.2.

Standard pleie bestod av primær kirurgisk eksisjon og/eller ikke-kirurgisk debridering ved bruk av topiske legemidler, for å indusere macerasjon og autolyse av sårskorper i henhold til hvert studiesteds standardpraksis.

Aldersomfanget i gruppen som ble behandlet med NexoBrid var 4,4 til 55,7 år. Aldersomfanget i gruppen som ble behandlet med SOC var 5,1 til 55,7 år.

Effekten av sårskorpefjerningen ble evaluert ved å fastslå prosenten av sårområde med gjenværende sårskorpe som krevde ytterligere fjerning med eksisjon eller dermabrasjon, og prosentandelen av sår som krevde slik kirurgisk fjerning.

Effekten av tidspunktet for sårskorpefjerning ble evaluert hos pasienter med vellykket skorpefjerning (med minst 90 % sårskorpe fjernet fra alle sårene på pasienten kombinert), ved å fastslå tiden gått etter skaden, samt fra informert samtykke til vellykket fjerning.

Det ko-primære slutt punktet for effektanalysen var:

- prosentandelen av dype delhudssår som krever eksisjon eller dermabrasjon, og
- prosentandelen av dype delhudssår som ble autograftet.

Dette slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områdene med full dybde, fordi brannsåre med full dybde alltid krever grafting.

Effektdataene produsert i denne studien for alle aldersgruppene kombinert, samt fra undergruppene for barn og ungdom er oppsummert nedenfor.

	NexoBrid	SOC	p-verdi
Dype delhudssår som krever eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)			
Antall sår	106	88	
% sår som krevde kirurgi	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert ¹ (gjennomsnitt ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Dype sår av partiell tykkelse som ble autograftet*			
Antall sår	106	88	
% av sår autograftet	17,9 %	34,1 %	0,0099
% av sårområdet som ble autograftet (gjennomsnitt ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
Dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)			
Antall sår	163	170	
% sår som krevde kirurgi	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert ¹ (gjennomsnitt ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
Tidsforløp til fullstendig lukking av sår (tid fra ICF**)			
Antall pasienter ²	70	78	
Dager til lukking av siste sår (gjennomsnitt ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tidsforløp til vellykket sårskorpefjerning			
Antall pasienter	67	73	
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter skade	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter samtykke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Rapporterte pasienter uten vellykket sårskorpefjerning	7	8	

¹ Målt ved første omgang, hvis det var mer enn én kirurgisk omgang.

² Alle randomiserte pasienter med tilgjengelige data for fullstendig sårlukking.

* Slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områdene med full dybde, fordi brannsåre med full dybde alltid krever grafting.

** Informert samtykke

Følgende tabell viser resultatene av blandede sår. Sammenligningene av blandede sår skal tolkes med forsiktighet ettersom de er basert på grupper som ikke er fullt ut randomiserte, og de blandede sårene behandlet med NexoBrid var totalt sett større og hadde større områder med full dybde.

Blandede sår (med områder med delvis og/eller full dybde) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)

	NexoBrid (Antall sår)	SOC (Antall sår)
% sår som krevde kirurgi	41,7 % (20/48)	78,3 % (47/60)
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert	25,5 % (n=48)	64,0 % (n=60)

Blandede sår (med områder med delvis og full dybde) som ble autograftet

	NexoBrid (Antall sår)	SOC (Antall sår)
Baselinekarakteristika for alle blandede sår	48 sår	60 sår
Størrelse: % gjennomsnittlig TBSA	7,43	6,33
Dybde:		
Overfladisk (% TBSA)	0,67	0,92
DPT (% TBSA)	3,85	3,13
FT (% TBSA)	2,90	2,29
Forekomst av autograft	70,8 % (34/48)	63,3 % (38/60)
% av sårområdet autograftet	55,5 % (n=48)	45,8 % (n=60)

Tabellen nedenfor viser tidsforløpet til fullstendig lukking av sår fra debrideringen begynner.

Sårtype	NexoBrid	SOC
	Dager (gj.snitt ± SD) (antall sår)	Dager (gj.snitt ± SD) (antall sår)
Alle sår (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Ikke-autograftede sår (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Autograftede sår (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Dype sår (delhud)	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Fullhudssår	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Blandede sår (dype delhuds- og fullhudssår)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Ikke-autograftede, blandede sår	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Autograftede, blandede sår	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

* Disse sammenligningene skal tolkes med forsiktighet ettersom de er basert på grupper som ikke er fullt ut randomisert

¹ ITT (Intent To Treat-populasjon): alle de randomiserte pasientene

Forskjellen i tidsforløpet til fullstendig lukking av sår er hovedsakelig forbundet med den enkelte leges sårbehandlingsstrategi. Forsøk på å begrense grafting og å muliggjøre spontan epitelisering av sårområdene som fortsatt har dermis, kan forlenge tiden til første autograft (tid til autograft: NexoBrid: 14,7 dager mot SOC: 5,9 dager) og dermed forlenge fullstendig sårlukking.

Pediatrik populasjon

Effektdata generert i denne studien fra en analyse av en undergruppe med barn og ungdom er oppsummert nedenfor. Tilgjengelige data er begrenset og NexoBrid skal ikke brukes hos pasienter under 18 år.

	NexoBrid	SOC	p-verdi
Dype delhudssår som krever eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)			
Antall sår	23	22	
% sår som krevde kirurgi	21,7 %	68,2 %	0,0017
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert ¹ (gjennomsnitt ± SD)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
Dype delhudssår som ble autograftet*			
Antall sår	23	22	
% av sår autograftet	21,7 %	31,8 %	0,4447
% av sårområdet som ble autograftet (gjennomsnitt ± SD)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
Dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)			
Antall sår	29	41	
% sår som krevde kirurgi	20,7 %	78 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert ¹ (gjennomsnitt ± SD)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
Tidsforløp til fullstendig lukking av sår (tid fra ICF**)			
Antall pasienter ²	14	15	
Dager til lukking av siste sår (gjennomsnitt ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tidsforløp til vellykket sårskorpefjerning			
Antall pasienter	14	15	
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter skade	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter samtykke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Rapporterte pasienter uten vellykket sårskorpefjerning	0	1	

¹ Målt ved første omgang, hvis det var mer enn én kirurgisk omgang.

² Alle randomiserte pasienter med tilgjengelige data for fullstendig sårlukking.

* Slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåre med full dybde alltid krever grafting.

** Informert samtykke

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med NexoBrid i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av brannsåre på den ytre kroppsoverflaten (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Omfanget av systemisk absorpsjon fra et brannsåre, C_{max} , T_{max} , AUC, og $t_{1/2}$ for bromelin fra NexoBrid ble undersøkt hos 16 brannskadepasienter med delhudssår (middels dype og dype). Gjennomsnittlig TBSA var 10 %. 60 % av de behandlede sårområdene var delhudssår og/eller fullhudssår. NexoBrid ble påført brannsårene én gang med en dose på 2 g NexoBrid pulver/20 g gel/100 cm² hud. Serumkonsentrasjonene av NexoBrid ble fastslått ved bruk av en modifisert elektrokjemiluminescens (ECL) immunanalyse av sandwich-prinsipp.

Det påførte samlede doseomfanget var 5 til 30 g konsentrat av proteolytiske enzymer som er beriket med bromelin fra NexoBrid. Hos 4 pasienter, som hadde mottatt henholdsvis 5, 7, 12 og 17 g, var det indikasjoner på en betydelig høyere systemisk absorpsjon.

C_{\max} var 6020 ± 5020 ng/ml (gjennomsnitt \pm SD) for gruppen på 15 pasienter, med et omfang på 888 til 15 700 ng/ml. Hos de 4 pasientene med indikasjoner på høyere absorpsjon, var dosenormalisert C_{\max} fra 788-900 ng/ml per gram NexoBrid. Hos de andre pasientene var dosenormalisert C_{\max} fra 141-523 ng/ml per gram NexoBrid.

En C_{\max} på 40 μ g/ml kan være mulig hos mennesker når NexoBrid administreres under godkjente forhold, hvor det tas i betraktning at farmakokinetikken kun har vært evaluert hos pasienter som hovedsakelig har overflatesår, og som får halve maksimaldosen.

AUC fra tidspunkt null til 48 timer etter administrering (AUC_{last}) var $43\,400 \pm 46\,100$ ngh/ml (gjennomsnitt \pm SD) for gruppen på 15 pasienter, med et omfang på 4560-167 000 ngh/ml. Hos pasientene med indikasjoner på høyere absorpsjon hadde dosenormalisert (per gram NexoBrid) AUC_{last} et omfang fra 4500-9820 ngh/ml per gram NexoBrid. Hos andre pasienter var dosenormalisert AUC_{last} fra 887-3930 ng/ml per gram NexoBrid.

Disse resultatene for C_{\max} og AUC_{last} indikerer at systemisk absorpsjon kan avhenge av både den påførte dosen med NexoBrid (i forhold til det dekkede sårområdet), og andre pasientspesifikke faktorer.

T_{\max} for 10 av de 15 pasientene var 2 timer og for 5 pasienter var T_{\max} 4 timer.

Fordeling

Ifølge en litteraturreport, i plasma, binder cirka 50% av bromelain seg til de humane plasma-antiproteinaser α_2 -makroglobulin og α_1 -antichymotrypsin.

Eliminering

Terminal halveringstid (fastslått ved bruk av data fra 16 til 48 timer etter dosering for 12 pasienter) var $11,7 \pm 3,5$ timer (gjennomsnitt \pm SD), med et omfang fra 8,5 til 19,9 timer.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametre og omfanget av absorpsjon er ikke studert hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

NexoBrid ble godt tolerert når det ble påført intakt hud på minigris, men forårsaket alvorlig irritasjon og smerter når det ble påført skadet hud.

En enkelt intravenøs infusjon av en oppløsning fremstilt fra NexoBrid pulver på minigris ble godt tolerert ved dosenivåer på opptil 12 mg/kg (*oppnår plasmanivåer 2,5 ganger høyere hos mennesker etter påføring av den klinisk foreslåtte dosen på 15 % av TSBA*), men høyere doser var åpenbart toksiske og forårsaket blødninger i flere vev. Gjentatte intravenøse injeksjoner av doser på opptil 12 mg/kg hver tredje dag på minigris ble godt tolerert de tre første gangene, men alvorlige kliniske tegn på toksisitet (f.eks. blødninger i flere organer) ble observert etter de tre resterende injeksjonene. Slike effekter kan fortsatt sees etter en rekonvalesensperiode på 2 uker.

I embryoføtale utviklingsstudier med intravenøs administrering av NexoBrid til rotte og kanin, avdekket ingen indirekte eller direkte toksisitet for det utviklende embryo/foster. Men maternale eksponeringsnivåer var betydelig lavere enn maksimalt eksponeringsnivå rapportert fra en klinisk setting (10-500 ganger lavere enn human AUC, 3-50 ganger lavere enn human C_{\max}). Siden NexoBrid ble tolerert dårlig av de opprinnelige dyrene, anses ikke disse studiene som relevante for risikovurdering for mennesker. NexoBrid viste ingen gentoksisk aktivitet ved undersøkelser i standardsettet av *in vitro* og *in vivo* studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

NexoBrid pulver
Ammoniumsulfat
Eddiksyre

Gel
Karbomer 980
Dinatriumfosfat, vannfritt
Natriumhydroksid
Vann for injeksjoner

NGD (N=40)

6.2 Uforlikeligheter

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) på sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføring av NexoBrid. Gjenværende antibakterielle legemidler kan påvirke virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Av mikrobiologiske hensyn, og fordi den enzymatiske aktiviteten til produktet reduseres progressivt etter blanding, skal det rekonstituerte produktet brukes omgående etter klargjøring (innen 15 minutter).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).

Oppbevares oppreist slik at gelen holdes nederst i flasken, og oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 g pulver i et hetteglass (glass av type II) med en propp i gummi (brombutyl) og et lokk (aluminium), og 50 g gel i en flaske (borsilikat, glass type I), forseglet med en gummipropp og tildekket med et skrulokk (inngrepsikker polypropylen).

Pakningsstørrelser på 1 medisinglass med pulver og 1 flaske gele.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det er rapportert om at yrkesmessig eksponering for bromelin har ført til sensibilisering. Sensibilisering kan ha forekommet på grunn av inhalering av bromelinpulver. Allergiske reaksjoner overfor bromelin inkluderer anafylaktiske reaksjoner og andre typer umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner. Dette bør det tas hensyn til når NexoBrid blandes med gelen. Pulveret bør ikke inhaleres. Se også pkt. 4.4.

Utsiktet kontakt med øynene må unngås. Ved øyekontakt må utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. Ved hudeksponering må NexoBrid skylles av med vann.

Klargjøring av NexoBrid gel (blande pulver med gel)

- NexoBrid pulver og gel er sterilt. En aseptisk teknikk må brukes når NexoBrid pulver blandes med gelen.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver må ristes kraftig for å pulverisere pulverblokken med NexoBrid.
- Hetteglasset med pulver må åpnes ved å varsomt rive av aluminiumslokket og fjerne gummiproppen.
- Når flasken med gel åpnes, må det sørges for at forseglingsringen løsner fra flaskens lokk. Dersom den forseglingsringen allerede var løsnet fra lokket før åpning må flasken kasseres og en ny gelflaske brukes.
- Pulveret overføres til den medfølgende gelflasken. Om nødvendig kan en steril spatel brukes til å brette løs den tørre pulverblokken i hetteglasset før overføring.
- Pulver og gel må blandes grundig til man har en jevn, svakt brungul til svakt brun blanding. Man må vanligvis blande pulver og gel i 1 til 2 minutter for å oppnå dette.
- Gelen bør klargjøres ved pasientens seng.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 desember 2012

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Hälsa Pharma GmbH
Nikolaus-Dürkopp-Str. 4a
D-33602 Bielefeld
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkningsplanen og andre oppfølgingsplaner, i henhold til godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (Periodic Safety Update Report, PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

PSUR

PSUR for legemidlet bør følge standard vilkår inntil annet er godkjent av CHMP.

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen enes med nasjonale myndigheter om innhold og format av utdanningsprogrammet. Innehaver av markedsføringstillatelsen

skal sørge for at alt helsepersonell på brannskadeavdelinger som er forventet å bruke og/eller forskrive NexoBrid, mottar spesifikk opplæring og en utdanningspakke.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sette i gang en kontrollert distribusjon av NexoBrid for å sørge for at produktet ikke er tilgjengelig for bruk ved en avdeling før minst én kirurg ved avdelingen har mottatt formell opplæring i bruken av NexoBrid. Dette kommer i tillegg til utdanningsmaterialet som alle potensielle brukere skal motta.

Utdanningspakken skal inneholde følgende:

- Preparatomtale og Pakningsvedlegg
- Informasjonspakke for helsepersonell

Informasjonspakken for helsepersonellet skal være en trinnvis behandlingsveiledning som omfatter informasjon om følgende nøkkelementer:

Før NexoBrid forskrives

- At et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles
- Risikoen for allergiske reaksjoner og kryssreaktivitet, og kontraindikasjonen hos pasienter som er allergiske mot ananas og papain eller har reagert allergisk ved tidligere påføring av produktet
- Risikoen for økt dødelighet hos pasienter med kardiopulmonale sykdommer

Før NexoBrid påføres

- Behovet for smertebehandling
- Behovet for rengjøring av sår og klargjøring før behandling ved
 - Påføring av en kompress gjennombløtt med antibakteriell oppløsning i to timer før NexoBrid påføres
 - Beskyttelse av omkringliggende hudområder
- Måten NexoBrid klargjøres på og hvordan den påføres sårområdet

Etter at NexoBrid er påført

- Fjerningen av NexoBrid og den oppløste sårskorpen
 - Evalueringen av såret og advarselen mot gjentatt behandling
 - Behandlingen av såret etter NexoBrid-behandling ved
 - Påføring av en kompress gjennombløtt med antibakteriell oppløsning i to timer
 - Utførelse av graftingsprosedyren så raskt som mulig etter debridering
 - Det faktum at NexoBrid kan forårsake allergisk reaksjon, økt blødningstendens og alvorlig lokal irritasjon, og at pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på dette
 - Det faktum at pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på sårinfeksjoner og systemiske infeksjoner
- **FORPLIKTELSE TIL Å UTFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre en studie av enzymatisk debridering hos brannskadde pasienter (barn og voksne): En sammenligning med standardpleie (protokoll MW2010-03-02), basert på en CHMP-godkjent protokoll.	31/12/2020

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 2 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 2 g/22 g/gel).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i pulveret: Eddiksyre, ammoniumsulfat.

Hjelpestoffer i gelen: Karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, vann for injeksjoner.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og gel til gel

1 hetteglass med 2 g pulver

1 flaske med 20 g gel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C – 8°C)

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares oppreist.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Ikke relevant.>]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART
FOR MENNESKER**

<Ikke relevevant.>]

17.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 5 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 5 g/55 g/gel).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i pulveret: Eddiksyre, ammoniumsulfat.

Hjelpestoffer i gelen: Karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, vann for injeksjoner.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og gel til gel

1 hetteglass med 5 g pulver

1 flaske med 50 g gel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C – 8°C)

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares oppreist.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Ikke relevant.>]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

<Ikke relevant.>]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

NexoBrid pulver (hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 2 g pulver

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Ett hetteglass inneholder 2 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 2 g/22 g/gel).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Eddiksyre, ammoniumsulfat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver

2 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C – 8°C)

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Ikke relevant.>]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

<Ikke relevant.>]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

NexoBrid pulver (hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 5 g pulver

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Ett hetteglass inneholder 5 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 5 g/55 g/gel).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Eddiksyre, ammoniumsulfat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver
5 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C – 8°C)

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Ikke relevant.>]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

<Ikke relevant.>]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Gel til NexoBrid pulver

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gele for NexoBrid 2 g

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin: 0,09 g/g (eller 2 g/22 g/gel) etter blanding).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, vann for injeksjoner.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
20 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C – 8°C)
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares oppreist.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Ikke relevant.>]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

<Ikke relevant.>]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Gel til NexoBrid pulver

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gele for NexoBrid 5 g

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin: 0,09 g/g (eller 5 g/55 g/gel) etter blanding).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, vann for injeksjoner.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
50 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C – 8°C)
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares oppreist.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Ikke relevant.>]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

<Ikke relevant.>]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi deg videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før NexoBrid brukes
3. Hvordan NexoBrid brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan NexoBrid oppbevares
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot

Hva NexoBrid er

NexoBrid inneholder en blanding av enzymer kalt "konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin", som er produsert av et ekstrakt utvunnet fra stammen til ananasplanten.

Hva NexoBrid brukes mot

NexoBrid brukes hos voksne pasienter for å fjerne brent vev fra dype eller delvis dype brannsåre i huden.

Bruk av NexoBrid kan redusere behovet for og utstrekningen av kirurgisk fjerning av brent vev og/eller hudtransplantasjon.

2. Hva du må vite før NexoBrid brukes

NexoBrid må ikke brukes:

- dersom du er allergisk overfor bromelin
- dersom du er allergisk overfor ananas
- dersom du er allergisk overfor papain
- dersom du er allergisk overfor noen av de andre innholdsstoffene i pulveret eller gelen (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før NexoBrid brukes dersom

- du har en hjertesykdom,
- du har en lungesykdom,
- lungene dine er, eller kan være, skadet på grunn av inhalering av røyk,

- du er allergisk mot papain, lateks, bistikk eller pollen fra oliventrær. Hvis dette er tilfelle, kan det hende du også opplever allergiske reaksjoner overfor NexoBrid,
-

Allergiske reaksjoner kan forårsake for eksempel pustevansker, hevelser i huden, elveblest, andre hudreaksjoner, rød hud, lavt blodtrykk, hurtig hjertefrekvens og magebesvær, eller en kombinasjon av slike effekter. Dersom du merker noen av disse tegnene eller symptomene, må du omgående informere lege eller pleier.

Allergiske reaksjoner kan være alvorlige og kreve medisinsk behandling.

Ved hudkontakt skylles NexoBrid av med vann. Dette er for å minske sannsynligheten for at du utvikler en allergisk reaksjon overfor NexoBrid.

Bruk av NexoBrid til å fjerne brent vev kan føre til feber, til betente eller infiserte sår, og muligens til en generell infeksjon. Du vil kanskje bli kontrollert jevnlig for disse tilstandene. Det kan hende du vil motta legemidler for å forhindre eller behandle infeksjoner.

NexoBrid kan redusere blodets evne til å klumpe seg, noe som kan øke risikoen for blødninger. NexoBrid skal brukes med forsiktighet hvis du har en generell tendens til å blø, har magesår, blodforgiftning eller en annen tilstand som kan føre til at du blør. Etter behandling kan det hende legen kontrollerer blodkoaguleringsnivået ditt.

Direkte kontakt med NexoBrid og øynene skal unngås. Dersom man får NexoBrid i øynene, skal man skylle dem med masse vann i minst 15 minutter.

For å forhindre problemer med sårleging vil det behandlede brannsåret så raskt som mulig tildekkes med midlertidige eller permanente huderstatninger eller forbindinger.

NexoBrid skal ikke brukes på kjemiske brannsåre, forurensede (kontaminerte) sår og sår hvor NexoBrid kan komme i kontakt med fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) eller store blodkar, øyne eller andre viktige kroppsdeler.

Barn og ungdom

NexoBrid er ikke for bruk hos pasienter yngre enn 18 år.

Andre legemidler og NexoBrid

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din vil være forsiktig og se etter tegn på redusert blodlevring (koagulering) eller blødninger ved foreskrivning av andre legemidler som påvirker blodlevringen, fordi NexoBrid kan redusere blodets evne til å levre seg.

NexoBrid kan:

- øke effekten av visse legemidler som inaktiveres av et leverenzym kalt CYP2C8 og CYP2C9. Dette er fordi NexoBrid kan bli absorbert fra brannsåret og inn i blodet. Eksempler på slike legemidler er:
 - amiodaron (brukt til å behandle visse former for uregelmessig hjerterytme)
 - amodiakin og klorokin (brukt til å behandle malaria og visse typer betennelse),
 - fluvastatin (brukt til å behandle høyt kolesterol),
 - pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid, tolbutamid og glipizid (brukt til å behandle diabetes),
 - paclitaxel og sorafenib (brukt til å behandle kreft),
 - torasemid (brukt til å øke urinstrømmen),
 - ibuprofen (brukt til å behandle feber, smerter og enkelte typer betennelse),
 - losartan (brukt til å behandle høyt blodtrykk),
 - celoksib (brukt til å behandle enkelte typer betennelse),
 - warfarin (brukt til å redusere blodlevring) og

- - fenytoin (brukt til å behandle epilepsi).
- intensivere reaksjonen din på kreftlegemidlene fluorouracil og vincristin.
- forårsake et uønsket blodtrykksfall når du behandles med legemidler kalt ACE-hemmere, som brukes til å behandle høyt blodtrykk og andre tilstander.
- gi økt døsigthet når det brukes samtidig med legemidler som kan forårsake døsigthet. Slike legemidlene kan for eksempel være sovemedisin, såkalte beroligende midler, noen smertestillende legemidler og antidepressiva.

Rådfør deg med legen din før NexoBrid tas i bruk hvis du ikke er sikker på om du tar noen av legemidlene nevnt ovenfor.

Graviditet og amming

Bruk av NexoBrid under graviditet er ikke anbefalt.

Som en forholdsregel skal du ikke amme i minst 4 dager etter påføring av NexoBrid.

Rådfør deg med lege eller apotek før dette legemidlet brukes dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

3. Hvordan NexoBrid brukes

NexoBrid skal kun brukes av spesialister på brannskadeavdelingen. Den vil klargjøres rett før bruk og påføres av legen eller annet helsepersonell.

2 g NexoBrid pulver blandet med 20 g gel påføres et brannsårområde på 100 cm².

Det skal være på i 4 timer og deretter fjernes. En ytterligere påføring senere er ikke anbefalt.

- NexoBrid skal ikke påføres mer enn 15 % (en åttendedel) av den totale kroppsoverflaten.

Bruksanvisning for hvordan NexoBrid gel klargjøres finnes på slutten av dette pakningsvedlegget i avsnittet som er beregnet på helsepersonell.

Før NexoBrid påføres et brannså, skal pulveret blandes til en gel. Den må brukes innen 15 minutter etter blanding.

- NexoBrid vil påføres et sårområde som er rent, blemmefritt og fuktig.
- Andre legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) vil fjernes fra sårområdet før NexoBrid påføres.
- En kompress gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning vil legges på i 2 timer før påføring med NexoBrid.
- Du vil gis egnet medisin for forebygging og behandling av smerter minst 15 minutter før NexoBrid påføres.
- Etter at NexoBrid og det døde vevet er fjernet fra såret, vil en kompress gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning legges på i ytterligere 2 timer.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver, gelflasken og klargjort NexoBrid gel skal kun brukes på én pasient.

Dersom det brukes for mye av NexoBrid

Dersom det påføres for mye NexoBrid på et brannså kan overflødig gel tørkes av.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner overfor NexoBrid kan forekomme og kan forårsake for eksempel pustevansker, hevelser i huden, elveblest, rød hud, lavt blodtrykk, hurtig hjerterefrekvens og kvalme/oppkast/magekramper eller en kombinasjon av slike effekter. Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene eller tegnene.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- Feber

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Smerter (selv om legemidler brukes til å forhindre eller dempe smerter forårsaket av fjerning av brent vev)
- Infeksjon i brannsåret
- Sårkomplikasjoner, inkludert at såret åpner seg, tørker ut og brytes ned og at hudtransplantatet ikke gror ordentlig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan NexoBrid oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke NexoBrid etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten til hetteglasset, flasken og boksen etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C til 8°C).

NexoBrid må oppbevares oppreist slik at gelen holdes nederst i flasken og oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.

NexoBrid skal brukes innen 15 minutter etter at pulveret er blandet med gelen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av NexoBrid

- Virkestoff (i pulveret i hetteglasset) er konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin: 2 g, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding. Andre innholdsstoffer er: I pulveret: ammoniumsulfat og eddiksyre. I gelen: karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, og vann for injeksjoner.

Hvordan NexoBrid ser ut og innholdet i pakningen

NexoBrid leveres som pulver og gel for gel (pulver i et hetteglass (2 g) og gel i en flaske (20 g)),
pakningsstørrelse på 1 (en pakke inneholder ett hetteglass med pulver og en flaske gel).

Pulveret er off-white til lysebrunt og gelen er klar og fargeløs.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Tyskland

Tilvirker:

Hälsa Pharma GmbH

Nikolaus-Dürkopp-Str. 4a

D-33602 Bielefeld

Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for
innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH

Τηλ: +44 1423 853980

Österreich

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

France

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +44 1423 853980

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrasjon

Av mikrobiologiske hensyn, og fordi den enzymatiske aktiviteten til produktet reduseres progressivt etter blanding, skal det rekonstituerte produktet brukes omgående etter klargjøring (innen 15 minutter).

NexoBrid skal påføres et rent, keratinfritt (blemmer fjernet) og fuktig sårområde.

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) på sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføring av NexoBrid.

Klargjøring av pasient og sårområde

- Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med NexoBrid.
- Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.

- Såret må rengjøres grundig og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og hindre NexoBrid fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan påvirke virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid.
For å hindre mulig irritasjon av *skadet* hud ved utilsiktet kontakt med NexoBrid, kan slike områder beskyttes med et lag med en steril, fet salve.
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

Klargjøring av NexoBrid gel (blande pulver med gel)

- NexoBrid pulver og gel er sterilt. Aseptisk teknikk må brukes når NexoBrid pulver blandes med gelen. Pulveret bør ikke inhaleres.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver må ristes kraftig for å pulverisere NexoBrid pulverblokken.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver må åpnes ved å varsomt rive av aluminiumslokket og fjerne gummipropen.
- Når flasken med gel åpnes må det sees til at den sabotasjesikre ringen løsner fra flaskens lokk. Dersom den sabotasjesikre ringen allerede var løsnet fra lokket før åpning må flasken kasseres, og en ny gelflaske må brukes.
- NexoBrid-pulveret overføres til den korresponderende gelflasken. Om nødvendig kan en steril spatel brukes til å brette løs den tørre pulverblokken med NexoBrid i hetteglasset før overføring.
- NexoBrid pulver og gel må blandes grundig til man har en jevn, svakt brungul til svakt brun blanding. Man må vanligvis blande NexoBrid pulver og gel i 1 til 2 minutter for å oppnå dette.
- NexoBrid gel bør klargjøres ved pasientens seng.

Påføring av NexoBrid

- Innen 15 minutter etter blanding må NexoBrid påføres brannsåret topisk, i en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret må deretter dekket til med en steril okklusivforbinding som klebes til den sterile, klebrige barrieren i henhold til instruksjonene ovenfor (se *Klargjøring av pasient og sårområde*). NexoBrid gel skal fylle hele okklusivforbindingen, og man må sørge spesielt for at det ikke er luft under okklusivforbindingen. Et lett press på okklusivforbindingen i området som har kontakt med den klebrige barrieren vil sikre sammenføyning mellom den okkluderende filmen og barrieren og vil sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.
- Det bandasjerte såret må dekket med en løs, tett og myk forbinding som holdes på plass med en bandasje.
- Forbindingen må være på i 4 timer.

Fjerning av NexoBrid

- Egnet forebyggende analgetika må administreres.
- Etter 4 timers behandling med NexoBrid, må okklusivforbindingen fjernes med aseptisk teknikk.
- Den klebrige barrieren må fjernes med et sterilt, butt instrument (f.eks. tunge-depressor).
- Den oppløste sårskorpen må fjernes fra såret ved å stryke den bort med et sterilt, butt instrument.
- Såret må tørkes grundig, først med et stort sterilt tørt gasbind eller en serviett, deretter med et sterilt gasbind eller en serviett som har blitt gjennombløtt med steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlede området må gnis til overflaten ser lyserød ut med små blødningspunkter eller til vevet er hvitaktig. Å gni vil ikke fjerne faste uopløste sårskorper i områder hvor det fortsatt finnes sårskorper.

- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning må ligge på i ytterligere 2 timer.

Sårstell etter debridering

- Det debriderte området må dekkes til umiddelbart med midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon.
- Før et permanent hud-dekke eller en midlertidig hudsubstitutt påføres et nylig enzymatisk debridert område, må en gjennomvåt, våt-til-tørr forbindelse legges på.
- Før graftene eller den primære forbindingen påføres, må den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.
- Sår som har fullhudsdybde og dype brannsår bør autograftes så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid. Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid.

Anbefalinger for sikker håndtering

Hvert hetteglass med NexoBrid gel, eller rekonstituert gel skal kun brukes på én enkelt pasient.

Det er rapportert om at yrkesmessig eksponering for bromelin har ført til sensibilisering. Sensibilisering kan ha forekommet på grunn av inhalering av bromelinpulver. Allergiske reaksjoner overfor bromelin inkluderer anafylaktiske reaksjoner og andre typer umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner. Dette bør det tas hensyn til når NexoBrid blandes med gelen. I NexoBrid er pulveret som inneholder konsentratet av proteolytiske enzymene beriket med bromelin, i form av en steril, lyofilisert blokk, noe som reduserer sannsynligheten for inhalasjonseksponering.

Unngå utilsiktet kontakt med øynene. Ved øyekontakt skal utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. Ved hudeksponering skylles NexoBrid av med vann.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi deg videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før NexoBrid brukes
3. Hvordan NexoBrid brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan NexoBrid oppbevares
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot

Hva NexoBrid er

NexoBrid inneholder en blanding av enzymer kalt "konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin", som er produsert av et ekstrakt utvunnet fra stammen til ananasplanten.

Hva NexoBrid brukes mot

NexoBrid brukes hos voksne pasienter for å fjerne brent vev fra dype eller delvis dype brannsåre i huden.

Bruk av NexoBrid kan redusere behovet for og utstrekningen av kirurgisk fjerning av brent vev og/eller hudtransplantasjon.

2. Hva du må vite før NexoBrid brukes

NexoBrid må ikke brukes:

- dersom du er allergisk overfor bromelin
- dersom du er allergisk overfor ananas
- dersom du er allergisk overfor papain
- dersom du er allergisk overfor noen av de andre innholdsstoffene i pulveret eller gelen (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før NexoBrid brukes dersom

- du har en hjertesykdom,
- du har en lungesykdom,
- lungene dine er, eller kan være, skadet på grunn av inhalering av røyk,
-

- du er allergisk mot papain, lateks, bistikk eller pollen fra oliventrær. Hvis dette er tilfelle, kan det hende du også opplever allergiske reaksjoner overfor NexoBrid,
- du har problemer med nyrer eller lever.

Allergiske reaksjoner kan forårsake for eksempel pustevansker, hevelser i huden, elveblest, andre hudreaksjoner, rød hud, lavt blodtrykk, hurtig hjertefrekvens og magebesvær, eller en kombinasjon av slike effekter. Dersom du merker noen av disse tegnene eller symptomene, må du omgående informere lege eller pleier.

Allergiske reaksjoner kan være alvorlige og kreve medisinsk behandling.

Ved hudkontakt skylles NexoBrid av med vann. Dette er for å minske sannsynligheten for at du utvikler en allergisk reaksjon overfor NexoBrid.

Bruk av NexoBrid til å fjerne brent vev kan føre til feber, til betente eller infiserte sår, og muligens til en generell infeksjon. Du vil kanskje bli kontrollert jevnlig for disse tilstandene. Det kan hende du vil motta legemidler for å forhindre eller behandle infeksjoner.

NexoBrid kan redusere blodets evne til å klumpe seg, noe som kan øke risikoen for blødninger. NexoBrid skal brukes med forsiktighet hvis du har en generell tendens til å blø, har magesår, blodforgiftning eller en annen tilstand som kan føre til at du blør. Etter behandling kan det hende legen kontrollerer blodkoaguleringsnivået ditt.

Direkte kontakt med NexoBrid og øynene skal unngås. Dersom man får NexoBrid i øynene skal man skylle dem med masse vann i minst 15 minutter.

For å forhindre problemer med sårleging vil det behandlede brannsåret så raskt som mulig tildekkes med midlertidige eller permanente huderstatninger eller forbindinger.

NexoBrid skal ikke brukes på kjemiske brannsåre, forurensede (kontaminerte) sår og sår hvor NexoBrid kan komme i kontakt med fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) eller store blodkar, øyne eller andre viktige kroppsdeler.

Barn og ungdom

NexoBrid er ikke for bruk hos pasienter yngre enn 18 år.

Andre legemidler og NexoBrid

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din vil være forsiktig og se etter tegn på redusert blodlevring (koagulering) eller blødninger ved foreskrivning av andre legemidler som påvirker blodlevringen, fordi NexoBrid kan redusere blodets evne til å levre seg.

NexoBrid kan:

- øke effekten av visse legemidler som inaktiveres av et leverenzym kalt CYP2C8 og CYP2C9. Dette er fordi NexoBrid kan bli absorbert fra brannsåret og inn i blodet. Eksempler på slike legemidler er:
- amiodaron (brukt til å behandle visse former for uregelmessig hjerterytme)
- amodiakin og klorokin (brukt til å behandle malaria og visse typer betennelse),
- fluvastatin (brukt til å behandle høyt kolesterol),
- pioglitazon, rosiglitazon repaglinid, tolbutamid og glipizid (brukt til å behandle diabetes),
- paclitaxel og sorafenib (brukt til å behandle kreft),
- torasemid (brukt til å øke urinstrømmen),
- ibuprofen (brukt til å behandle feber, smerter og enkelte typer betennelse),
- losartan (brukt til å behandle høyt blodtrykk),
- celoksib (brukt til å behandle enkelte typer betennelse),
- warfarin (brukt til å redusere blodlevring) og

- fenytoin (brukt til å behandle epilepsi).
- intensivere reaksjonen din på kreftlegemidlene fluorouracil og vincristin.
- forårsake et uønsket blodtrykksfall når du behandles med legemidler kalt ACE-hemmere, som brukes til å behandle høyt blodtrykk og andre tilstander.
- gi økt døsigthet når det brukes samtidig med alkohol eller legemidler som kan forårsake døsigthet. Disse legemidlene inkluderer for eksempel søvnmedikamenter, såkalte beroligende midler, noen smertestillende medisiner og antidepressiva.

Rådfør deg med legen din før NexoBrid tas i bruk hvis du ikke er sikker på om du tar noen av legemidlene nevnt ovenfor.

Graviditet og amming

Bruk av NexoBrid under graviditet er ikke anbefalt.

Som en forholdsregel skal du ikke amme i minst 4 dager etter påføring av NexoBrid.

Rådfør deg med lege eller apotek før dette legemidlet brukes dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

3. Hvordan NexoBrid brukes

NexoBrid skal kun brukes av spesialister på brannskadeavdelingen. Den vil klargjøres rett før bruk og påføres av legen eller annet helsepersonell.

5 g NexoBrid pulver blandet med 50 g gel påføres et brannsårområde på 250 cm².

Det skal være på i 4 timer og deretter fjernes. En ytterligere påføring senere er ikke anbefalt.

- NexoBrid skal ikke påføres mer enn 15 % (en åttendedel) av den totale kroppsoverflaten.

Bruksanvisning for hvordan NexoBrid gel klargjøres finnes på slutten av dette pakningsvedlegget i avsnittet som er beregnet på helsepersonell.

Før NexoBrid påføres et brannsårl skal pulveret blandes til en gel. Den må brukes innen 15 minutter etter blanding.

- NexoBrid vil påføres et sårområde som er rent, blemmefritt og fuktig.
- Andre legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) vil fjernes fra sårområdet før NexoBrid påføres.
- En kompress gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning vil legges på i 2 timer før påføring med NexoBrid.
- Du vil gis egnet medisin for forebygging og behandling av smerter minst 15 minutter før NexoBrid påføres.
- Etter at NexoBrid og det døde vevet er fjernet fra såret, vil en kompress gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning legges på i ytterligere 2 timer.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver, gelflasken og klargjort NexoBrid gel skal kun brukes på én pasient.

Dersom det brukes for mye av NexoBrid

Dersom det påføres for mye NexoBrid på et brannsårl kan overflødig gel tørkes av.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner overfor NexoBrid kan forekomme og kan forårsake for eksempel pustevansker, hevelser i huden, elveblest, rød hud, lavt blodtrykk, hurtig hjerterefrekvens og kvalme/oppkast/magekramper, eller en kombinasjon av slike effekter. Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene eller tegnene.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- Feber

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Smerter (selv om legemidler brukes til å forhindre eller dempe smerter forårsaket av fjerning av brent vev)
- Infeksjon i brannsåret
- Sårkomplikasjoner, inkludert at såret åpner seg, tørker ut og brytes ned og at hudtransplantatet ikke gror ordentlig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan NexoBrid oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke NexoBrid etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten til hetteglasset, flasken og boksen etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C til 8°C).

NexoBrid må oppbevares oppreist slik at gelen holdes nederst i flasken og oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses.

NexoBrid skal brukes innen 15 minutter etter at pulveret er blandet med gelen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av NexoBrid

- Virkestoff (i pulveret i hetteglasset) er konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin: 5 g, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding. Andre innholdsstoffer er: I pulveret: ammoniumsulfat og eddiksyre. I gelen: karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, og vann for injeksjoner.

Hvordan NexoBrid ser ut og innholdet i pakningen

NexoBrid leveres som pulver og gel for gel (pulver i et hetteglass (5 g) og gel i en flaske (50 g)), pakningsstørrelse på 1. (En pakke inneholder et medisinglass med pulver og en flaske gele.)

Pulveret er off-white til lysebrunt og gelen er klar og fargeløs.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Tyskland

Tilvirker:

Hälsa Pharma GmbH

Nikolaus-Dürkopp-Str. 4a

D-33602 Bielefeld

Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH

Τηλ: +44 1423 853980

Österreich

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

France

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +44 1423 853980

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrasjon

Av mikrobiologiske hensyn, og fordi den enzymatiske aktiviteten til produktet reduseres progressivt etter blanding, skal det rekonstituerte produktet brukes omgående etter klargjøring (innen 15 minutter).

NexoBrid skal påføres et rent, keratinfritt (blemmer fjernet) og fuktig sårområde.

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) på sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføringen av NexoBrid.

Klargjøring av pasient og sårområde

- Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med NexoBrid.
- Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.

- Såret må rengjøres grundig og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og hindre NexoBrid fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan påvirke virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid.
For å hindre mulig irritasjon av *skadet* hud ved utilsiktet kontakt med NexoBrid, kan slike områder beskyttes med et lag med en steril, fet salve.
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

Klargjøring av NexoBrid gel (blande pulver med gel)

- NexoBrid pulver og gel er sterilt. Aseptisk teknikk må brukes når NexoBrid pulver blandes med gelen. Pulveret bør ikke inhaleres.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver må ristes kraftig for å pulverisere NexoBrid pulverblokken.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver må åpnes ved å varsomt rive av aluminiumslokket og fjerne gummipropen.
- Når flasken med gel åpnes må det sees til at den sabotasjesikre ringen løsner fra flaskens lokk. Dersom den sabotasjesikre ringen allerede var løsnet fra lokket før åpning må flasken kasseres, og en ny gelflaske må brukes.
- NexoBrid-pulveret overføres til den korresponderende gelflasken. Om nødvendig kan en steril spatel brukes til å brette løs den tørre pulverblokken med NexoBrid i hetteglasset før overføring.
- NexoBrid pulver og gel må blandes grundig til man har en jevn, svakt brungul til svakt brun blanding. Man må vanligvis blande NexoBrid pulver og gel i 1 til 2 minutter for å oppnå dette.
- NexoBrid gel bør klargjøres ved pasientens seng.

Påføring av NexoBrid

- Innen 15 minutter etter blanding må NexoBrid påføres brannsåret topisk, i en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret må deretter dekkes til med en steril okklusivforbinding som klebes til den sterile, klebrige barrieren i henhold til instruksjonene ovenfor (se *Klargjøring av pasient og sårområde*). NexoBrid gel skal fylle hele okklusivforbindingen og man må sørge spesielt for at det ikke er luft under okklusivforbindingen. Et lett press på okklusivforbindingen i området som har kontakt med den klebrige barrieren vil sikre sammenføyning mellom den okkluderende filmen og barrieren og vil sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.
- Det bandasjerte såret må dekkes med en løs, tett og myk forbinding som holdes på plass med en bandasje.
- Forbindingen må være på i 4 timer.

Fjerning av NexoBrid

- Egnet forebyggende analgetika må administreres.
- Etter 4 timers behandling med NexoBrid, må okklusivforbindingen fjernes med aseptisk teknikk.
- Den klebrige barrieren må fjernes med et sterilt, butt instrument (f.eks. tunge-depressor).
- Den oppløste sårskorpen må fjernes fra såret ved å stryke den bort med et sterilt, butt instrument.
- Såret må tørkes grundig, først med et stort sterilt tørt gasbind eller en serviett, deretter med et sterilt gasbind eller en serviett som har blitt gjennombløtt med steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlede området må gnis til overflaten ser lyserød ut med små blødningspunkter eller til vevet er hvitaktig. Å gni vil ikke fjerne faste uoppløste sårskorper i områder hvor det fortsatt finnes sårskorper.

- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning må ligge på i ytterligere 2 timer.

Sårstell etter debridering

- Det debriderte området må dekkes til umiddelbart med midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon.
- Før et permanent hud-dekke eller en midlertidig hudsubstitutt påføres et nylig enzymatisk debridert område, må en gjennomvåt, våt-til-tørr forbindelse legges på.
- Før graftene eller den primære forbindingen påføres, må den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.
- Sår som har fullhudsdybde og dype brannsårbør autografteres så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid. Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid.

Anbefalinger for sikker håndtering

Hvert hetteglass med NexoBrid gel, eller rekonstituert gel skal kun brukes på én enkelt pasient.

Det er rapportert om at yrkesmessig eksponering for bromelin har ført til sensibilisering. Sensibilisering kan ha forekommet på grunn av inhalering av bromelinpulver. Allergiske reaksjoner overfor bromelin inkluderer anafylaktiske reaksjoner og andre type umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner. Dette bør det tas hensyn til når NexoBrid blandes med gelen. I NexoBrid er pulveret som inneholder konsentratet av proteolytiske enzymene beriket med bromelin, i form av en steril lyofilisert blokk, noe som reduserer sannsynligheten for inhalasjonseksponering.

Unngå utilsiktet kontakt med øynene. Ved øyekontakt skal utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. Ved hudeksponering skylles NexoBrid av med vann.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Vedlegg IV

Begrunnelse for en ytterligere fornyelse

Begrunnelse for en ytterligere fornyelse

Basert på dataene som er blitt tilgjengelige siden tildeling av den første Markedsføringstillatelsen, anser CHMP at fordel- / risiko-balansen av NexoBrid fortsatt er positiv, men vurderer at dens sikkerhetsprofil bør overvåkes nøye av følgende grunner.

En pålagt ekstra farmakovigilansstudie pågår, og resultatene av den forventes å gi viktige nye sikkerhetsdata som kan påvirke fordel- / risiko-balansen av produktet. MAH (Innehaveren av markedsføringstillatelsen) gjennomfører en undersøkelse av enzymatisk debridement hos pasienter med brannskader (barn og voksne), en sammenligning med pleiestandarden (protokoll MW2010-03-02).

CHMP ba om datagenerering gjennom en klinisk studie for å bekrefte fraværet av direkte negativ påvirkning av NexoBrid debridement, i utgangspunktet for starttiden for å fullføre sårlukking og muligens tilknyttede bivirkninger.

Derfor, på grunnlag av sikkerhetsprofilen til NexoBrid, konkluderte CHMP at MAH skal sende inn en ytterligere søknad om fornyelse om 5 år.