

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

NexoBrid 2 g pulver och gel till gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 2 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 2 g/22 g gel).

De proteolytiska enzymerna är en blandning av enzymer extraherade ur stammen från *Ananas comosus* (ananasplantan).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och gel till gel.

Pulvret är benvitt till ljusbrunt. Gelet är klart och färglöst.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NexoBrid är avsett för avlägsnande av brännskadad hud (s.k. eschar) hos vuxna med djupa termiska delhuds- och fullhudsbrännskador.

4.2 Dosering och administreringsätt

Nexobrid ska endast appliceras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal på specialiserade brännskadeavdelningar.

Dosering

2 g NexoBrid pulver i 20 g gel appliceras på en brännskadeyta på 100 cm².

NexoBrid bör inte appliceras på mer än 15 % av den totala kroppsytan (TBSA, Total Body Surface Area) (se även avsnitt 4.4, Koagulopati).

NexoBrid ska lämnas i kontakt med brännskadan under 4 timmar. Det finns endast mycket begränsad information om användning av NexoBrid på områden där eschar kvarstod efter den första applikationen.

En andra och efterföljande applicering rekommenderas inte.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen information om användning av NexoBrid på patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen information om användning av NexoBrid på patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Erfarenheten av NexoBrid hos äldre patienter (>65 år) är begränsad. Bedömningen av nytta/risk ska ta hänsyn till den högre frekvensen av simultana sjukdomar och annan läkemedelsbehandling hos äldre. Ingen dosjustering är nödvändig.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för NexoBrid för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

NexoBrid är inte avsett att användas till patienter under 18 år.

Administreringssätt

Kutan användning.

Före användning måste pulvret blandas med gelet till ett slätt gel.

NexoBrid ska appliceras på en ren, keratinfri (befriad från blåsor) och fuktig såryta.

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av NexoBrid.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om beredning av NexoBrid gel.

Förberedelse av patient och såryta

En total såryta på högst 15 % av TBSA kan behandlas med NexoBrid (se även avsnitt 4.4, Koagulopati).

- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
- Såret måste tvättas noga och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med NexoBrid och hindrar därmed NexoBrid från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan NexoBrid appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan påverka NexoBrids verkan och försämra dess effekt.
- Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med NexoBrid hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas. För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid, kan sådana områden skyddas med ett lager med en steril fet salva.
- Steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) måste stänkas över brännskadan. Såret måste hållas fuktigt under appliceringen.

Applicering av NexoBrid

- Inom 15 minuter från beredning måste NexoBrid appliceras lokalt på den fuktade brännskadan i ett 1,5-3 millimeter tjock lager.
- Såret måste sedan täckas med ett sterilt ocklusivt filmförband som fäster vid det sterila adhesiva barriärmaterial som applicerats enligt anvisningarna ovan (se *Förberedelse av patient och*

såryta). NexoBrid-gelet måste fylla hela det ocklusiva förbandet och det är särskilt viktigt att ingen luft lämnas under det ocklusiva förbandet. Genom att varsamt pressa det ocklusiva förbandet mot kontaktytan med den adhesiva barriären säkerställer man att den ocklusiva filmen fäster vid den adhesiva barriären och innesluter NexoBrid på behandlingsområdet.

- Det ocklusiva förbandet måste täckas med ett löst, tjockt, luftigt förband som hålls på plats med en binda.
- Förbandet måste sitta kvar i 4 timmar.

Avlägsnande av NexoBrid

- Lämpliga förebyggande analgetiska läkemedel måste administreras.
- Efter 4 timmars behandling med NexoBrid måste det ocklusiva förbandet tas bort med aseptisk teknik.
- Den adhesiva barriären måste avlägsnas med hjälp av ett sterilt, trubbigt instrument (t. ex. spatel).
- Upplöst eschar måste avlägsnas från såret genom att torka bort den med ett sterilt, trubbigt instrument.
- Såret måste torkas noga, först med en stor steril, torr kompress eller servett, och därefter med en steril kompress eller servett indränkt med steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlade området måste gnuggas tills en rosa yta med blödande punkter eller vitaktig vävnad blir synlig. Gnuggning avlägsnar inte ej upplöst eschar i områden där nekrotisk vävnad fortfarande finns kvar.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.

Sårvård efter debridering

- Det debriderade området måste omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion.
- Innan ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat måste ett genomfuktat förband som får torka appliceras.
- Innan hudtransplantat eller primärförband appliceras måste sårbedden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning, så förbandet fäster.
- Sår med områden med fullhudsskador och djupa brännskador ska autotransplanteras så fort som möjligt efter debridering med NexoBrid. Användning av permanenta hudtransplantat (t.ex. autotransplantat på djupa delhudsskador ska även tas under noggrant övervägande kort efter debridering med NexoBrid.
Se avsnitt 4.4.

Varje NexoBrid flaska, gel eller färdigberett gel ska endast användas till en patient.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot ananas eller papain (se även avsnitt 4.4) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain absorberas systemiskt från brännskadeområdet (se avsnitt 5.2).

NexoBrid rekommenderas inte för användning på:

- penetrerande brännskador där främmande material (t.ex. implantat, pacemakers och shuntar) och/eller vitala strukturer (t.ex. större kärl, ögon) är eller kan bli exponerade under debridering
- kemiska brännskador
- brännskador som är kontaminerade med radioaktiva eller andra farliga ämnen för att minska oförutsägbara reaktioner på produkten och ökad risk för spridning av det farliga ämnet.

Användning till patienter med hjärt-lungsjukdom och lungsjukdom.

NexoBrid ska användas med försiktighet till patienter med hjärt-lungsjukdom och lungsjukdom, inklusive pulmonellt brännskadedetrauma och misstänkt pulmonellt brännskadedetrauma.

Allmänna principer för vård av brännskador måste följas vid användning av NexoBrid. I detta ingår lämplig sår täckning av den exponerade vävnaden.

Brännskador för vilka det finns begränsad eller ingen erfarenhet

Det finns ingen erfarenhet av användning av NexoBrid på:

- perineala eller genitala brännskador
- brännskador orsakade av elektricitet.

Det finns begränsad information om användning av NexoBrids på brännskador i ansiktet.

NexoBrid måste användas med försiktighet till sådana patienter.

Det finns begränsade farmakokinetiska data från patienter med TBSA på mer än 15 %. Av säkerhetsskäl (se även avsnitt 4.4 Koagulopati) ska NexoBrid inte appliceras på mer än 15 % av den totala kroppsytan (TBSA).

Förebyggande av sårkomplikationer

I NexoBrid-studier läts sår med synliga hudrester läka genom spontan epitelialisering. I flera fall inträffande inte adekvat läkning och krävde autotransplantation vid senare tidpunkt, vilket ledde till signifikant fördröjning i sårslutning vilket är associerat med ökad risk för sårrelaterade komplikationer. Sår med områden av fullhudsskador och djupa brännskador ska därför autotransplanteras så fort som möjligt efter NexoBrid-debridering (se avsnitt 5.1 för studieresultat). Användning av permanent hudtransplantat (t.ex. autotransplantat på djupa delhudsskador kort efter NexoBrid-debridering ska också övervägas noggrant. Se även avsnitt 4.2 och 4.8. På samma sätt som när sår rensats upp kirurgiskt, bör det debriderade området omedelbart täckas med temporär eller permanent hud ersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion. När ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat (t. ex. autotransplantat) eller temporär hud ersättning (t. ex. allotransplantat) är det viktigt att sår bädden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning så förbandet fäster.

Ögonskydd

Direktkontakt med ögonen ska undvikas. Om det finns risk för ögonkontakt, ska patientens ögon skyddas med en fet ögonsalva.

Vid ögonkontakt, ska de exponerade ögonen sköljas med rikligt med vatten i minst 15 minuter.

Överkänslighetsreaktioner, hudexponering

Kliniska data för bedömning av NexoBrids sensibiliseringspotential är begränsade.

Allergiska reaktioner mot bromelain (inklusive anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara överkänslighetsreaktioner med manifestationer som bronkospasm, angioödem, urtikaria, slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner) har rapporterats i litteraturen. Misstänkt sensibilisering efter oral exponering och efter upprepad yrkesmässig luftvägsexponering har rapporterats. Dessutom har en allergisk, fördröjd hudreaktion (keilit) efter långvarig dermal exponering (munskölj) rapporterats.

Potentialen hos NexoBrid (en proteinprodukt) att orsaka sensibilisering ska beaktas när patienter vid en senare tidpunkt på nytt exponeras för bromelaininnehållande produkter. Användning av NexoBrid på senare brännskador kan för närvarande inte rekommenderas.

I händelse av hudkontakt ska NexoBrid sköljas bort med vatten för att minska sannolikheten för hudsensibilisering (se avsnitt 6.6).

Korsallergi

Korsallergi mellan bromelain och papain, liksom med latexproteiner (s.k. latex-fruktsyndrom), bigift och olivträdspollen, har rapporterats i litteraturen.

Koagulopati

Det är inte känt om applicering av NexoBrid har någon kliniskt relevant effekt på hemostasen. Ökad hjärtfrekvens (inklusive takykardi), minskad trombocyttaggregationen och lägre fibrinogenhalter i plasma samt en måttlig förlängning av den partiella tromboplastintiden och protrombintiden har rapporterats i litteraturen som möjliga effekter efter oral administrering av bromelain. Data från *in vitro*- och djurförsök tyder på att bromelain kan främja fibrinolys. Under den kliniska utvecklingen av NexoBrid observerades inga tecken på ökad blödningstendens eller blödning i det debriderade området.

NexoBrid bör användas med försiktighet på patienter med koagulationsrubbningar, litet trombocytantal och ökad blödningsrisk på grund av andra orsaker, t.ex. magsår eller sepsis. Patienterna bör kontrolleras för eventuella tecken på koagulationsrubbningar.

Övervakning

Utöver rutinövervakning för brännskadepatienter (t. ex. vitala tecken, volym-/vätske-/elektrolytstatus, fullständigt blodräkning, serumalbumin och leverenzym) bör patienter som behandlas med NexoBrid övervakas med avseende på:

- Förhöjd kroppstemperatur
- Tecken på lokala och systemiska inflammatoriska och infektiösa processer.
- Tillstånd som kan utlösas eller förvärras av analgetisk premedicinering (t. ex. magsäcksdilatation, illamående och risk för plötslig kräkning, förstoppning) eller antibiotikaproylax (t. ex. diarré).
- Tecken på lokala eller systemiska allergiska reaktioner.
- Potentiella effekter på hemostasen (se ovan).

Avlägsna alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel innan NexoBrid appliceras

Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas före applicering av NexoBrid. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan påverka NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med NexoBrid.

Minskad trombocyttaggregation och lägre fibrinogenhalter i plasma samt en måttlig förlängning av den partiella tromboplastintiden och protrombintiden har rapporterats som möjliga effekter efter oral administrering av bromelain. Data från *in vitro*- och djurförsök tyder på att bromelain kan främja fibrinolys. Försiktighet och övervakning krävs därför vid förskrivning av samtidiga läkemedel som påverkar koagulationen. Se även avsnitt 4.4.

När NexoBrid har absorberats är det en hämmare av cytokrom P 450 2C8 (CYP2C8) och P450 2C9 (CYP2C9). Detta ska beaktas om NexoBrid används till patienter som får CYP2C8-substrat (däribland amiodaron, amodiakin, klorokin, fluvastatin, paklitaxel, pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon, sorafenib och torasemid) och CYP2C9-substrat (inklusive ibuprofen, tolbutamid, glipizide, losartan, celecoxib, warfarin och fenytoin).

Lokalt applicerade antibakteriella läkemedel (t.ex silversulfadiazin eller povidonjod) kan förstärka NexoBrids effekt (se avsnitt 4.4).

Bromelain kan förstärka effekterna av fluorouracil och vinkristin.

Bromelain kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare, och orsaka större sänkningar i blodtrycket än förväntat.

Bromelain kan förstärka dåsigheit orsakad av vissa läkemedel (t.ex. bensodiazepiner, barbiturater, narkotiska preparat och antidepressiva).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av NexoBrid i gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga för en korrekt bedömning av NexoBrids potential att påverka embryonal/fetal utveckling (se avsnitt 5.3)

NexoBrid rekommenderas inte under graviditet eftersom det inte har fastställts att NexoBrid är säkert under graviditet.

Amning

Det okänt om proteolytiska proteiner anrikade med bromelain eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under minst 4 dagar efter applicering av NexoBrid.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att bedöma NexoBrids effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterats oftast vid användning av NexoBrid är lokal smärta och övergående pyrex/hypertermi. När NexoBrid användes i en regim som inbegrep rekommenderad förebyggande analgesi i enlighet med rutinerna för omfattande förbandsbyte på brännskadepatienter samt genomfuktning av behandlingsområdet med antibakteriell lösning före och efter applicering av NexoBrid (se avsnitt 4.2), rapporterades lokal smärta hos 3,6 % av patienterna, pyrex/hypertermi hos 19,1 % av patienterna. Frekvensen av pyrex/hypertermi var högre utan dessa försiktighetsåtgärder (se nedan).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Frekvenserna av de biverkningar som presenteras nedan speglar användning av NexoBrid för att avlägsna eschar från djupa delhuds- eller fullhudsskador i en regim med lokal antibakteriell profylax, rekommenderad analgesi samt täckning av sårytan med ett ocklusivt förband för att innesluta Nexibrid på såret under 4 timmar efter applicering av NexoBrid

En asterisk (*) anger att mer information om den aktuella biverkningen lämnas nedanför förteckningen över biverkningar.

Infektioner och infestationer

Vanliga: Sårinfektion

Hud och subkutan vävnad/Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: Sårkomplikation*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Pyrex/hypertermi*

Vanliga: Lokal smärta*

Beskrivning av valda biverkningar

Pyrex/hypertermi

I studier där behandlingsområdet rutinmässigt genomfuktades med antibakteriell lösning före och efter NexoBrid-applicering (se avsnitt 4.2) rapporterades pyrex eller hypertermi hos 19,1 % av de patienter som behandlades med NexoBrid och hos 15,8 % hos kontrollpatienterna som behandlades enligt standardvård. I NexoBrid-gruppen klassades händelsen som lindrig, måttlig eller allvarlig hos 9,1 %, 9,1 % respektive 0 % av patienterna.

I studier utan genomfuktning med antibakteriell lösning rapporterades hypertermi hos 35,6 % av NexoBrid-behandlade patienter jämfört med 18,6 % hos kontrollpatienter. I NexoBrid-gruppen klassades händelsen som lindrig, måttlig eller allvarlig hos 30,0 %, 5,6 % respektive 1,1 % av patienterna.

Smärta

I studier där NexoBrid-regimen inkluderade rekommenderad förebyggande analgesi i enlighet med rutinerna för omfattande förbandsbyte på brännskadepatienter (se avsnitt 4.2) rapporterades lokal smärta hos 3,6 % av de patienter som behandlades med NexoBrid och hos 4,0 % hos kontrollpatienterna som behandlades enligt standardvård. I NexoBrid-gruppen klassades händelsen som lindrig, måttlig eller allvarlig hos 0,9 %, 0,9 % respektive 1,8 % av patienterna.

I studier där analgesi gavs till NexoBrid-behandlade patienter på behovsbasis rapporterades lokal smärta hos 23,3 % av patienter som behandlades med NexoBrid och hos 11,4 % av kontrollpatienterna. I NexoBrid-gruppen klassades händelsen som lindrig, måttlig eller allvarlig hos 6,7 %, 7,8 % respektive 8,9 % av patienterna.

Sårkomplikationer

I kliniska studier i fas 2 och fas 3 rapporterades vissa typer av sårkomplikationer oftare i NexoBrid-gruppen än i den grupp som behandlades enligt studieställets standardvård. Dessa händelser inkluderade: Fördjupning eller uttorkning (nedbrytning) av brännskadan hos 5 patienter (2,4 %) med NexoBrid och 0 med standardvård liksom (partiell) transplantatsvikt hos 6 patienter (2,9 %) med NexoBrid och 2 (1,6 %) med standardvård (se avsnitt 4.4).

Allmänna infektioner

I kliniska studier i fas 2 och fas 3 rapporterades allmänna infektioner (inte sårrelaterade, t.ex. urinvägsinfektion, virusinfektion) oftare i Nedxo typer av komplikationer oftare i NexoBrid-gruppen (0,147 händelser per patient) än i den grupp som behandlades enligt standardvård (0,079 händelser per patient).

Pediatrik population

Det finns endast begränsade säkerhetsdata från användning till den pediatrika populationen. Av dessa data förväntas att den övergripande säkerhetsprofilen hos barn från 4 års ålder och hos ungdomar liknar den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Behandling med koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain berett i ett pulver:gel-förhållande på 1:5 (0,16 g per g blandat gel) hos patienter med djupa delhuds- eller fullhudsskador inom ramen för en klinisk studie resulterade inte i några signifikanta skillnader vad gäller säkerheten jämfört med behandling med koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain berett i ett pulver:gel-förhållande på 1:10 (0,09 g per 1 g blandad gel).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: D03BA03 *bromelains*

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain är ett debriderande medel som appliceras lokalt för att avlägsna eschar i djupa delhuds- och fullhudsskador.

Verkningsmekanism

Blandningen av enzymer i NexoBrid löser upp eschar. De specifika beståndsdelar som ansvarar för denna effekt har inte identifierats. Huvudbeståndsdelen är bromelain.

Klinisk effekt

Under den kliniska utvecklingen behandlades totalt 362 patienter med koncentratet med proteolytiska enzymer anrikade med bromelain.

Effekten av NexoBrid hos människa utvärderades, jämfört med standardvård, i en randomiserad, multinationell, öppen, bekräftande multicenterstudie i fas 3 på sjukhuspatienter med djup termisk delhuds- eller fullhudsskada på 5-30 % av TBSA men vars samlade brännskador inte täckte mer än 30 % av TBSA.

NexoBrid (2 g/100 cm², motsvarande 0,02 g/cm²) användes enligt beskrivningen i avsnitt 4.2).

Standardvård bestod i primär kirurgisk excision och/eller icke-kirurgisk upprensning med lokalverkande läkemedel för att inducera maceration och autolys av eschar i enlighet med studieställets standardpraxis.

I gruppen som behandlades med NexoBrid var åldersintervallet 4,4-55,7 år. I gruppen som behandlades enligt standardpraxis var åldersintervallet 5,1-55,7 år.

Effekten på avlägsnande av eschar utvärderades genom bestämning av procentandelen brännskadeyta med kvarvarande skorpa som krävde ytterligare debridering genom excision eller dermabrasion och procentandelen brännskador som krävde kirurgisk upprensning.

Effekten på tidpunkten för avlägsnande av eschar utvärderades hos patienter vars eschar avlägsnades med framgång (minst 90 % av skorpan avlägsnad från patientens samtliga brännskador) genom bestämning av tiden från skadetillfället samt från informerat samtycke till dess att skorpan avlägsnats med framgång.

De två primära effektmåtten för effektanalysen var:

- procentandel djupa delhudsskador som krävde excision eller dermabrasion
- procentandel djupa delhudsskador som autotransplanterades.

Detta effektmått kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

Effektdata från denna studie för samtliga åldersgrupper liksom från en subgruppsanalys för barn och ungdomar sammanfattas nedan.

	NexoBrid	Standardvård	p-värde
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	106	88	
% sår som krävde kirurgi	15,1%	62,5%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Djupa delhudsskador med autotransplantation*			
Antal sår	106	88	
% sår som auto-transplanterades	17,9%	34,1%	0,0099
% såryta som auto-transplanterades (genomsnitt ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	163	170	
% sår som krävde kirurgi	24,5%	70,0%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tid till fullständig sårslutning (tid från ICF**)			
Antal patienter ²	70	78	
Dagar till slutning av sista såret (genomsnitt ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tid till avlägsnande av skorpa			
Antal patienter	67	73	
Dagar (genomsnitt ± SD) från skadetillfället	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dagar (genomsnitt ± SD) från samtycke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Patienter utan rapport om framgångsrikt avlägsnande av skorpa	7	8	

¹ Mätt vid första behandlingstillfället, om fler än en kirurgisk behandling.

² Alla randomiserade patienter för vilka data om fullständig sårslutning fanns tillgängliga.

*Effektmaßtet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

** Informerat samtycke

Följande tabell visar resultatet vid blandade sår. Jämförelserna för blandade sår ska tolkas med försiktighet eftersom de bygger på grupper som inte är helt randomiserade och de blandade sår som behandlades med NexoBrid var generellt större och hade ett större område med fullhudsskada.

Blandade sår (med delhudsskada och område med fullhudsskada) som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)

	NexoBrid (Antal sår)	Standardvård (Antal sår)
% sår som krävde kirurgi	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% sår som exciderades eller dermabradades	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Blandade sår (med delhudsskada och område med fullhudsskada) som autotransplanterades

	NexoBrid (Antal sår)	Standardvård (Antal sår)
Samtliga blandade sår	48 sår	60 sår
karaktäristika vid baseline		
Storlek: % genomsnittlig TBSA	7,43	6,33
Djup:		
Ytligt (%TBSA)	0,67	0,92
Delhud (% TBSA)	3,85	3,13
Fullhud (% TBSA)	2,90	2,29
Incidens av autotransplantation	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% sårta som autotransplanterades	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

I följande tabell visas tiden för fullständig sårslutning från början av debridering.*

Typ av sår	NexoBrid	Standardvård
	Dagar (genomsnitt ± SD) (Antal sår)	Dagar (genomsnitt ± SD) (Antal sår)
Alla sår (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Icke-autotransplanterade sår (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Autotransplanterade sår (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Djupa delhudssår	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Fullhudssår	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Blandade sår (djupa delhudssår och fullhudssår)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)

Icke-autotransplanterade blandade sår	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Autotransplanterade blandade sår	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Dessa jämförelser ska tolkas med försiktighet eftersom de bygger på grupper som inte är helt randomiserade.

¹ ITT (intent to treat)-population: alla randomiserade patienter

Skillnaden i tid till fullständig sårslutning relaterar främst till vilken sårvårdsstrategi som läkaren använder, där ett försök att minimera transplantation och möjliggöra spontan epitelialisering av sårområden som fortfarande har dermis kan förlänga tid till första autotransplantat (tid till autotransplantat): NexoBrid: 14,7 dagar jämfört med standardvård 5,9 dagar) och därmed fördröja fullständig sårslutning.

Pediatrik population

Effektdata från denna studie från en subgruppsanalys för barn och ungdomar sammanfattas nedan. Tillgängliga data är begränsade och NexoBrid ska inte användas till patienter under 18 år.

	NexoBrid	Standardvård	p-värde
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	23	22	
% sår som krävde kirurgi	21,7%	68,2%	0,0017
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Djupa delhudsskador med autotransplantation*			
Antal sår	23	22	
% sår som auto-transplanterades	21,7%	31,8%	0,4447
% såryta som auto-transplanterades (genomsnitt ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	29	41	
% sår som krävde kirurgi	20,7%	78%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Tid till fullständig sårslutning (tid från ICF**)			
Antal patienter ²	14	15	
Dagar till slutning av sista såret (genomsnitt ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tid till avlägsnande av skorpa			
Antal patienter	14	15	
Dagar (genomsnitt ± SD) från skadetillfället	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dagar (genomsnitt ± SD) från samtycke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Patienter utan rapport om framgångsrikt avlägsnande av skorpa	0	1	

¹ Mätt vid första behandlingstillfället, om fler än en kirurgisk behandling.

² Alla randomiserade patienter för vilka data om fullständig sårslutning fanns tillgängliga.

*Effektmaßttet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

** Informerat samtycke.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för NexoBrid för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av brännskador på yttre kroppsytta (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Omfattningen av systemisk absorption från ett brännskadesår, C_{max} , T_{max} , AUC och $t_{1/2}$ för bromelain från NexoBrid har undersökts hos 16 brännskadade patienter med termisk (halvdjup och djup dermal) delhudsskada. Genomsnittlig TBSA var 10 %. 60 % av behandlade sårområdena var delhudsskador och/eller fullhudsskador. NexoBrid applicerades en gång på brännskadan i en dos om 2 g NexoBrid pulver/20 g gel/100 cm² hud.

Serumkoncentrationerna av NexoBrid bestämdes med användning av en modifierad sandwich-ECL- (elektrokemiluminiscens)-immunanalys.

Intervall för den totala applicerade dosen var 5-30 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain från NexoBrid. Hos 4 patienter som fick en dos på 5, 9, 12 respektive 17 g fanns indikationer på påtagligt högre systemisk absorption.

C_{max} var $6\ 020 \pm 5\ 020$ ng/ml (genomsnitt \pm SD) för gruppen om 15 patienter, med ett intervall på 888-15 700 ng/ml. Hos de 4 patienterna med indikationer på högre absorption låg dosnormaliserat C_{max} mellan 788 och 900 ng/ml per gram NexoBrid. Hos de övriga patienterna låg dosnormaliserat C_{max} mellan 141 och 523 ng/ml per gram NexoBrid.

Ett C_{max} på 40 µg/ml kan vara möjligt hos människor som administrerats NexoBrid under licensförhållanden då PK anses endast ha utvärderats hos patienter med till övervägande del ytliga brännskador och som får halva maxdosen.

AUC från tidpunkt 0 till 48 timmar efter administrering (AUC_{last}) var $43\ 400 \pm 46\ 100$ ng·h/ml (genomsnitt \pm SD) för hela gruppen om 15 patienter, med ett intervall på 4 560-167 000 ng·h/ml. Hos patienterna med indikationer på högre absorption låg dosnormaliserat (per gram NexoBrid) AUC_{last} mellan 4 500 och 9 820 ng·h/ml per gram NexoBrid. Hos de övriga patienterna låg dosnormaliserat AUC_{last} mellan 887 och 3 930 ng·h/ml per gram NexoBrid.

Dessa resultat för C_{max} och AUC_{last} tyder på att systemisk absorption kan bero både på den applicerade dosen NexoBrid (proportionell till den täckta sårytan) och andra, patientspecifika faktorer.

T_{max} för 10 av de 15 patienterna var 2 timmar och hos 5 patient var T_{max} 4 timmar.

Terminal halveringstid (bestämd med användning av data från 16-48 timmar efter dosering för 12 patienter) var $11,7 \pm 3,5$ timmar (genomsnitt \pm SD), med ett intervall från 8,5 till 19,9 timmar.

Enligt en rapport i litteraturen binder cirka 50 % av bromelainet i plasma till de humana plasmaproteashämmarna α_2 -makroglobulin och α_1 -antikymotrypsin.

Pediatriisk population

Farmakokinetiska parametrar och absorptionens omfattning har inte studerats hos barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

NexoBrid tolererades väl vid applicering på intakt hud hos minigris men orsakade svår irritation och smärta vid applicering på skadad (skrapad) hud.

En enstaka intravenös infusion av en lösning beredd av NexoBrid pulver till minigris tolererades väl vid dosnivåer upp till 12 mg/kg (vilket gav plasmakoncentrationer 2,5 gånger högre än plasmakoncentrationer hos människa efter applicering av den kliniskt föreslagna dosen på 15 % av

TBSA) men var vid högre doser öppet toxisk och orsakade blödning i flera vävnader. Upprepade intravenösa injektioner av doser upp till 12 mg/kg var tredje dag till minigris tolererades väl vid de första tre injektionerna men allvarliga kliniska tecken på toxicitet (t.ex. blödning i ett flertal organ) observerades vid de efterföljande tre injektionerna. Sådana effekter kan fortfarande ses efter återhämningsperioden på 2 veckor.

I studier av embryonal/fetal utveckling på råtta och kanin framkallade intravenöst administrerat NexoBrid inga tecken på indirekt eller direkt toxicitet hos embryot/fostret under utveckling. De maternella exponeringsnivåerna var dock betydligt lägre än den maximala exponering som rapporterats i klinisk miljö (10-500 gånger lägre än humant AUC, 3-50 gånger lägre än humant C_{max}). Eftersom NexoBrid tolererades dåligt hos moderdjuren anses dessa studier inte vara relevanta för bedömning av risken för människa. NexoBrid uppvisade ingen gentoxisk aktivitet vid undersökning i standarduppsättningen av studier *in vitro* och *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

NexoBrid pulver

Ammoniumsulfat

Ättiksyra

Gel

Carbomer 980

Vattenfritt dinatriumfosfat

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av NexoBrid. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan påverka NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Av mikrobiologiska skäl och med tanke på att produktens enzymaktivitet minskar fortlöpande efter beredning, bör den färdigblandade produkten användas omedelbart efter beredning (inom 15 minuter).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Förvaras upprätt så att gelet ligger kvar på flaskans botten och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 g pulver i en flaska (typ II-glas) förseglad med en gummipropp (brombutyl) täckt med ett lock (aluminium) och 20 g gel i en flaska (borosilikatglas av typ I), förseglad med en gummipropp och täckt med ett skruvlock (manipulationssäker polypropylen).

Förpackningsstorlek: 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det finns rapporter om att yrkesmässig exponering för bromelain leder till sensibilisering. Sensibilisering har förekommit till följd av inhalation av bromelainpulver. Allergiska reaktioner mot bromelain inkluderar anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara reaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria och slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner. Detta bör beaktas när NexoBrid pulver blandas med gelet. Pulvret ska inte inhaleras. I NexoBrid föreligger pulvret, innehållande koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, i form av en kaka, vilket minskar sannolikheten för exponering via inhalation. Se även avsnitt 4.4.

Oavsiktlig ögonkontakt måste undvikas. Vid ögonkontakt måste de exponerade ögonen sköljas med rikligt med vatten i minst 15 minuter. Vid hudkontakt måste NexoBrid sköljas bort med vatten.

Beredning av NexoBrid gel (pulver blandas med gel)

- NexoBrid pulver och gel är sterila. Aseptisk teknik måste användas när pulver blandas med gelet.
- Flaskan med NexoBrid pulver måste skakas kraftigt för att sönderdela kakan med NexoBrid pulver.
- Flaskan med pulver måste öppnas genom att varsamt dra av aluminiumlocket och ta bort gummiproppen.
- När gelflaskan öppnas måste du kontrollera att den manipulationssäkra ringen skiljs från flaskans lock. Om den manipulationssäkra ringen redan hade skiljts från locket måste gelflaskan kastas och en annan, ny gelflaska öppnas.
- Pulvret överförs sedan till gelflaskan. Vid behov kan en steril spatel användas för att ha sönder kakan med pulver i flaskan innan det överförs till flaskan med gel.
- Pulver och gel måste blandas noga till dess att en slät, svagt ljusbrun till brun blandning erhålls. Detta kräver vanligen att pulver och gel blandas i 1 till 2 minuter.
- Gelet ska beredas vid patientsängen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 December 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.emea.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

NexoBrid 5 g pulver och gel till gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 5 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 5 g/55 g gel).

De proteolytiska enzymerna är en blandning av enzymer extraherade ur stammen från *Ananas comosus* (ananasplantan).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och gel till gel.

Pulvret är benvitt till ljusbrunt. Gelet är klart och färglöst.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NexoBrid är avsett för avlägsnande av brännskadad hud (s.k. eschar) hos vuxna med djupa termiska delhuds- och fullhudsbrännskador.

4.2 Dosering och administreringsätt

Nexobrid ska endast appliceras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal på specialiserade brännskadeavdelningar.

Dosering

5 g NexoBrid pulver i 50 g gel appliceras på en brännskadeyta på 250 cm².

NexoBrid bör inte appliceras på mer än 15 % av den totala kroppsytan (TBSA, Total Body Surface Area) (se även avsnitt 4.4, Koagulopati).

NexoBrid ska lämnas i kontakt med brännskadan under 4 timmar. Det finns endast mycket begränsad information om användning av NexoBrid på områden där eschar kvarstod efter den första applikationen.

En andra och efterföljande applicering rekommenderas inte.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen information om användning av NexoBrid på patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen information om användning av NexoBrid på patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Erfarenheten av NexoBrid hos äldre patienter (>65 år) är begränsad. Bedömningen av nytta/risk ska ta hänsyn till den högre frekvensen av samtidiga sjukdomar och annan läkemedelsbehandling hos äldre. Ingen dosjustering är nödvändig.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för NexoBrid för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

NexoBrid är inte avsett att användas till patienter under 18 år.

Administreringssätt

Kutan användning.

Före användning måste pulvret blandas med gelet till ett slätt gel.

NexoBrid ska appliceras på en ren, keratinfri (befriad från blåsor) och fuktig såryta.

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av NexoBrid.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om beredning av NexoBrid gel.

Förberedelse av patient och såryta

En total såryta på högst 15 % av TBSA kan behandlas med NexoBrid (se även avsnitt 4.4, Koagulopati).

- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
- Såret måste tvättas noga och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med NexoBrid och hindrar därmed NexoBrid från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan NexoBrid appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan påverka NexoBrids verkan och försämra dess effekt.
- Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med NexoBrid hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas. För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid, kan sådana områden skyddas med ett lager med en steril fet salva.
- Steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) måste stänkas över brännskadan. Såret måste hållas fuktigt under appliceringen.

Applicering av NexoBrid

- Inom 15 minuter från beredning måste NexoBrid appliceras lokalt på den fuktade brännskadan i ett 1,5-3 millimeter tjockt lager.

- Såret måste sedan täckas med ett sterilt ocklusivt filmförband som fäster vid det sterila adhesiva barriärmaterial som applicerats enligt anvisningarna ovan (se *Förberedelse av patient och såryta*). NexoBrid-gelet måste fylla hela det ocklusiva förbandet och det är särskilt viktigt att ingen luft lämnas under det ocklusiva förbandet. Genom att varsamt pressa det ocklusiva förbandet mot kontaktytan med den adhesiva barriären säkerställer man att den ocklusiva filmen fäster vid den adhesiva barriären och innesluter NexoBrid på behandlingsområdet.
- Det ocklusiva förbandet måste täckas med ett löst, tjockt, luftigt förband som hålls på plats med en binda.
- Förbandet måste sitta kvar i 4 timmar.

Avlägsnande av NexoBrid

- Lämpliga förebyggande analgetiska läkemedel måste administreras.
- Efter 4 timmars behandling med NexoBrid måste det ocklusiva förbandet tas bort med aseptisk teknik.
- Den adhesiva barriären måste avlägsnas med hjälp av ett sterilt, trubbigt instrument (t. ex. spatel).
- Upplöst eschar måste avlägsnas från såret genom att torka bort den med ett sterilt, trubbigt instrument.
- Såret måste torkas noga, först med en stor steril, torr kompress eller servett, och därefter med en steril kompress eller servett indränkt med steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlade området måste gnuggas tills en rosa yta med blödande punkter eller vitaktig vävnad blir synlig. Gnuggning avlägsnar inte ej upplöst eschar i områden där nekrotisk vävnad fortfarande finns kvar.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.

Sårvård efter debridering

- Det debriderade området måste omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion.
- Innan ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat måste ett genomfuktat förband som får torka appliceras.
- Innan hudtransplantat eller primärförband appliceras måste sårbädden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning, så förbandet fäster.
- Sår med områden med fullhudsskador och djupa brännskador ska autotransplanteras så fort som möjligt efter debridering med NexoBrid. Användning av permanenta hudtransplantat (t.ex. autotransplantat på djupa delhudsskador ska även tas under noggrant övervägande kort efter debridering med NexoBrid.
Se avsnitt 4.4.

Varje NexoBrid flaska, gel eller färdigberett gel ska endast användas till en patient.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot ananas eller papain (se även avsnitt 4.4) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain absorberas systemiskt från brännskadeområdet (se avsnitt 5.2).

NexoBrid rekommenderas inte för användning på:

- penetrerande brännskador där främmande material (t.ex. implantat, pacemakers och shuntar) och/eller vitala strukturer (t.ex. större kärl, ögon) är eller kan bli exponerade under debridering
- kemiska brännskador

- brännskador som är kontaminerade med radioaktiva eller andra farliga ämnen för att minska oförutsägbara reaktioner på produkten och ökad risk för spridning av det farliga ämnet.

Användning till patienter med hjärt-lungsjukdom och lungsjukdom.

NexoBrid ska användas med försiktighet till patienter med hjärt-lungsjukdom och lungsjukdom, inklusive pulmonellt brännskadetrauma och misstänkt pulmonellt brännskadetrauma.

Allmänna principer för vård av brännskador måste följas vid användning av NexoBrid. I detta ingår lämplig sår täckning av den exponerade vävnaden.

Brännskador för vilka det finns begränsad eller ingen erfarenhet

Det finns ingen erfarenhet av användning av NexoBrid på:

- perineala eller genitala brännskador
- brännskador orsakade av elektricitet.

Det finns begränsad information om användning av NexoBrids på brännskador i ansiktet.

NexoBrid måste användas med försiktighet till sådana patienter.

Det finns begränsade farmakokinetiska data från patienter med TBSA på mer än 15 %. Av säkerhetsskäl (se även avsnitt 4.4 Koagulopati) ska NexoBrid inte appliceras på mer än 15 % av den totala kroppsytan (TBSA).

Förebyggande av sårkomplikationer

I NexoBrid-studier läts sår med synliga hudrester läka genom spontan epitelialisering. I flera fall inträffande inte adekvat läkning och krävde autotransplantation vid senare tidpunkt, vilket ledde till signifikant fördröjning i sårslutning vilket är associerat med ökad risk för sårrelaterade komplikationer. Sår med områden av fullhudsskador och djupa brännskador ska därför autotransplanteras så fort som möjligt efter NexoBrid-debridering (se avsnitt 5.1 för studieresultat).

Användning av permanent hudtransplantat (t.ex. autotransplantat på djupa delhudsskador kort efter NexoBrid-debridering ska också övervägas noggrant. Se även avsnitt 4.2 och 4.8.

På samma sätt som när sår rensats upp kirurgiskt, bör det debriderade området omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion. När ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat (t. ex. autotransplantat) eller temporär hudersättning (t. ex. allotransplantat) är det viktigt att sårbedden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning så förbandet fäster.

Ögonskydd

Direktkontakt med ögonen ska undvikas. Om det finns risk för ögonkontakt, ska patientens ögon skyddas med en fet ögonsalva.

Vid ögonkontakt, ska de exponerade ögonen sköljas rikligt med vatten i minst 15 minuter.

Överkänslighetsreaktioner, hudexponering

Kliniska data för bedömning av NexoBrids sensibiliseringspotential är begränsade.

Allergiska reaktioner mot bromelain (inklusive anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara överkänslighetsreaktioner med manifestationer som bronkospasm, angioödem, urtikaria, slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner) har rapporterats i litteraturen. Misstänkt sensibilisering efter oral exponering och efter upprepad yrkesmässig luftvägsexponering har rapporterats. Dessutom har en allergisk, fördröjd hudreaktion (keilit) efter långvarig dermal exponering (munskölj) rapporterats.

Potentialen hos NexoBrid (en proteinprodukt) att orsaka sensibilisering ska beaktas när patienter vid en senare tidpunkt på nytt exponeras för bromelaininnehållande produkter. Användning av NexoBrid på senare brännskador kan för närvarande inte rekommenderas.

I händelse av hudkontakt ska NexoBrid sköljas bort med vatten för att minska sannolikheten för hudsensibilisering (se avsnitt 6.6).

Korsallergi

Korsallergi mellan bromelain och papain, liksom med latexproteiner (s.k. latex-fruktsyndrom), bigift och olivträdspollen, har rapporterats i litteraturen.

Koagulopati

Det är inte känt om applicering av NexoBrid har någon kliniskt relevant effekt på hemostasen. Ökad hjärtfrekvens (inklusive takykardi), minskad trombocyttaggregationen och lägre fibrinogenhalter i plasma samt en måttlig förlängning av den partiella tromboplastintiden och protrombintiden har rapporterats i litteraturen som möjliga effekter efter oral administrering av bromelain. Data från *in vitro*- och djurförsök tyder på att bromelain kan främja fibrinolys. Under den kliniska utvecklingen av NexoBrid observerades inga tecken på ökad blödningstendens eller blödning i det debriderade området.

NexoBrid bör användas med försiktighet på patienter med koagulationsrubbingar, litet trombocytantal och ökad blödningsrisk på grund av andra orsaker, t.ex. magsår eller sepsis. Patienterna bör kontrolleras för eventuella tecken på koagulationsrubbingar.

Övervakning

Utöver rutinövervakning för brännskadepatienter (t. ex. vitala tecken, volym-/vätske-/elektrolytstatus, fullständigt blodräkning, serumalbumin och leverenzym) bör patienter som behandlas med NexoBrid övervakas med avseende på:

- Förhöjd kroppstemperatur
- Tecken på lokala och systemiska inflammatoriska och infektiösa processer.
- Tillstånd som kan utlösas eller förvärras av analgetisk premedicinering (t. ex. magsäcksdilatation, illamående och risk för plötslig kräkning, förstoppning) eller antibiotikaproylax (t. ex. diarré).
- Tecken på lokala eller systemiska allergiska reaktioner.
- Potentiella effekter på hemostasen (se ovan).

Avlägsna alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel innan NexoBrid appliceras

Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas före applicering av NexoBrid. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan påverka NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med NexoBrid.

Minskad trombocyttaggregation och lägre fibrinogenhalter i plasma samt en måttlig förlängning av den partiella tromboplastintiden och protrombintiden har rapporterats som möjliga effekter efter oral administrering av bromelain. Data från *in vitro*- och djurförsök tyder på att bromelain kan främja fibrinolys. Försiktighet och övervakning krävs därför vid förskrivning av samtidiga läkemedel som påverkar koagulationen. Se även avsnitt 4.4.

När NexoBrid har absorberats är det en hämmare av cytokrom P 450 2C8 (CYP2C8) och P450 2C9 (CYP2C9). Detta ska beaktas om NexoBrid används till patienter som får CYP2C8-substrat

(däribland amiodaron, amodiakin, klorokin, fluvastatin, paklitaxel, pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon, sorafenib och torasemid) och CYP2C9-substrat (inklusive ibuprofen, tolbutamid, glipizide, losartan, celecoxib, warfarin och fenytoin).

Lokalt applicerade antibakteriella läkemedel (t.ex silversulfadiazin eller povidonjod) kan förstärka NexoBrids effekt (se avsnitt 4.4).

Bromelain kan förstärka effekterna av fluorouracil och vinkristin.

Bromelain kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare, och orsaka större sänkningar i blodtrycket än förväntat.

Bromelain kan förstärka dåsigthet orsakad av vissa läkemedel (t.ex. bensodiazepiner, barbiturater, narkotiska preparat och antidepressiva).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av NexoBrid i gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga för en korrekt bedömning av NexoBrids potential att påverka embryonal/fetal utveckling (se avsnitt 5.3)

NexoBrid rekommenderas inte under graviditet eftersom det inte har fastställts att NexoBrid är säkert under graviditet.

Amning

Det okänt om proteolytiska proteiner anrikade med bromelain eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under minst 4 dagar efter applicering av NexoBrid.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att bedöma NexoBrids effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterats oftast vid användning av NexoBrid är lokal smärta och övergående pyrex/hypertermi. När NexoBrid användes i en regim som inbegrep rekommenderad förebyggande analgesi i enlighet med rutinerna för omfattande förbandsbyte på brännskadepatienter samt genomfuktning av behandlingsområdet med antibakteriell lösning före och efter applicering av NexoBrid (se avsnitt 4.2), rapporterades lokal smärta hos 3,6 % av patienterna, pyrex/hypertermi hos 19,1 % av patienterna. Frekvensen av pyrex/hypertermi var högre utan dessa försiktighetsåtgärder (se nedan).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan:
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Frekvenserna av de biverkningar som presenteras nedan speglar användning av NexoBrid för att avlägsna eschar från djupa delhuds- eller fullhudsskador i en regim med lokal antibakteriell profylax, rekommenderad analgesi samt täckning av sårytan med ett ocklusivt förband för att innesluta Nexibrid på såret under 4 timmar efter applicering av NexoBrid

En asterisk (*) anger att mer information om den aktuella biverkningen lämnas nedanför förteckningen över biverkningar.

Infektioner och infestationer

Vanliga: Sårinfektion

Hud och subkutan vävnad/Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: Sårkomplikation*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Pyrexihypertermi*

Vanliga: Lokal smärta*

Beskrivning av valda biverkningar

Pyrexihypertermi

I studier där behandlingsområdet rutinmässigt genomfuktades med antibakteriell lösning före och efter NexoBrid-applicering (se avsnitt 4.2) rapporterades pyrexihypertermi hos 19,1 % av de patienter som behandlades med NexoBrid och hos 15,8 % hos kontrollpatienterna som behandlades enligt standardvård. I NexoBrid-gruppen klassades händelsen som lindrig, måttlig eller allvarlig hos 9,1 %, 9,1 % respektive 0 % av patienterna.

I studier utan genomfuktning med antibakteriell lösning rapporterades hypertermi hos 35,6 % av NexoBrid-behandlade patienter jämfört med 18,6 % hos kontrollpatienter. I NexoBrid-gruppen klassades händelsen som lindrig, måttlig eller allvarlig hos 30,0 %, 5,6 % respektive 1,1 % av patienterna.

Smärta

I studier där NexoBrid-regimen inkluderade rekommenderad förebyggande analgesi i enlighet med rutinerna för omfattande förbandsbyte på brännskadepatienter (se avsnitt 4.2) rapporterades lokal smärta hos 3,6 % av de patienter som behandlades med NexoBrid och hos 4,0 % hos kontrollpatienterna som behandlades enligt standardvård. I NexoBrid-gruppen klassades händelsen som lindrig, måttlig eller allvarlig hos 0,9 %, 0,9 % respektive 1,8 % av patienterna.

I studier där analgesi gavs till NexoBrid-behandlade patienter på behovsbasis rapporterades lokal smärta hos 23,3 % av patienter som behandlades med NexoBrid och hos 11,4 % av kontrollpatienterna. I NexoBrid-gruppen klassades händelsen som lindrig, måttlig eller allvarlig hos 6,7 %, 7,8 % respektive 8,9 % av patienterna.

Sårkomplikationer

I kliniska studier i fas 2 och fas 3 rapporterades vissa typer av sårkomplikationer oftare i NexoBrid-gruppen än i den grupp som behandlades enligt studieställets standardvård. Dessa händelser inkluderade: Fördjupning eller uttorkning (nedbrytning) av brännskadan hos 5 patienter (2,4 %) med NexoBrid och 0 med standardvård liksom (partiell) transplantatsvikt hos 6 patienter (2,9 %) med NexoBrid och 2 (1,6 %) med standardvård (se avsnitt 4.4).

Allmänna infektioner

I kliniska studier i fas 2 och fas 3 rapporterades allmänna infektioner (inte sårrelaterade, t.ex. urinvägsinfektion, virusinfektion) oftare i Nedxo typer av komplikationer oftare i NexoBrid-gruppen (0,147 händelser per patient) än i den grupp som behandlades enligt standardvård (0,079 händelser per patient).

Pediatrik population

Det finns endast begränsade säkerhetsdata från användning till den pediatrika populationen. Av dessa data förväntas att den övergripande säkerhetsprofilen hos barn från 4 års ålder och hos ungdomar liknar den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Behandling med koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain berett i ett pulver:gel-förhållande på 1:5 (0,16 g per g blandat gel) hos patienter med djupa delhuds- eller fullhudsskador inom ramen för en klinisk studie resulterade inte i några signifikanta skillnader vad gäller säkerheten jämfört med behandling med koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain berett i ett pulver:gel-förhållande på 1:10 (0,09 g per 1 g blandad gel).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: D03BA03 *bromelains*

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain är ett debriderande medel som appliceras lokalt för att avlägsna eschar i djupa delhuds- och fullhudsskador.

Verkningsmekanism

Blandningen av enzymer i NexoBrid löser upp eschar. De specifika beståndsdelar som ansvarar för denna effekt har inte identifierats. Huvudbeståndsdelen är bromelain.

Klinisk effekt

Under den kliniska utvecklingen behandlades totalt 362 patienter med koncentratet med proteolytiska enzymer anrikade med bromelain.

Effekten av NexoBrid hos människa utvärderades, jämfört med standardvård, i en randomiserad, multinationell, öppen, bekräftande multicenterstudie i fas 3 på sjukhuspatienter med djup termisk delhuds- eller fullhudsskada på 5-30 % av TBSA men vars samlade brännskador inte täckte mer än 30 % av TBSA.

NexoBrid (2 g/100 cm², motsvarande 0,02 g/cm²) användes enligt beskrivningen i avsnitt 4.2).

Standardvård bestod i primär kirurgisk excision och/eller icke-kirurgisk upprensning med lokalverkande läkemedel för att inducera maceration och autolys av eschar i enlighet med studieställets standardpraxis.

I gruppen som behandlades med NexoBrid var åldersintervallet 4,4-55,7 år. I gruppen som behandlades enligt standardpraxis var åldersintervallet 5,1-55,7 år.

Effekten på avlägsnande av eschar utvärderades genom bestämning av procentandelen brännskadeyta med kvarvarande skorpa som krävde ytterligare debridering genom excision eller dermabrasion och procentandelen brännskador som krävde kirurgisk upprensning.

Effekten på tidpunkten för avlägsnande av eschar utvärderades hos patienter vars eschar avlägsnades med framgång (minst 90 % av skorpan avlägsnad från patientens samtliga brännskador) genom bestämning av tiden från skadetillfället samt från informerat samtycke till dess att skorpan avlägsnats med framgång.

De två primära effektmåtten för effektanalysen var:

- procentandel djupa delhudsskador som krävde excision eller dermabrasion
- procentandel djupa delhudsskador som autotransplanterades.

Detta effektmått kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

Effektdata från denna studie för samtliga åldersgrupper liksom från en subgruppsanalys för barn och ungdomar sammanfattas nedan.

	NexoBrid	Standardvård	p-värde
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	106	88	
% sår som krävde kirurgi	15,1%	62,5%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabradades ¹ (genomsnitt ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Djupa delhudsskador med autotransplantation*			
Antal sår	106	88	
% sår som auto-transplanterades	17,9%	34,1%	0,0099
% såryta som auto-transplanterades (genomsnitt ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	163	170	
% sår som krävde kirurgi	24,5%	70,0%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabradades ¹ (genomsnitt ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tid till fullständig sårslutning (tid från ICF**)			
Antal patienter ²	70	78	
Dagar till slutning av sista såret (genomsnitt ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tid till avlägsnande av skorpa			
Antal patienter	67	73	
Dagar (genomsnitt ± SD) från skadetillfället	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dagar (genomsnitt ± SD) från samtycke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Patienter utan rapport om framgångsrikt avlägsnande av	7	8	

skorpa			
--------	--	--	--

¹ Mätt vid första behandlingstillfället, om fler än en kirurgisk behandling.

² Alla randomiserade patienter för vilka data om fullständig sårslutning fanns tillgängliga.

*Effektmåttet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

** Informerat samtycke

Följande tabell visar resultatet vid blandade sår. Jämförelserna för blandade sår ska tolkas med försiktighet eftersom de bygger på grupper som inte är helt randomiserade och de blandade sår som behandlades med NexoBrid var generellt större och hade ett större område med fullhudsskada.

Blandade sår (med delhudsskada och område med fullhudsskada) som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)

	NexoBrid (Antal sår)	Standardvård (Antal sår)
% sår som krävde kirurgi	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% sår som exciderades eller dermabraderades	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Blandade sår (med delhudsskada och område med fullhudsskada) som autotransplanterades

	NexoBrid (Antal sår)	Standardvård (Antal sår)
Samtliga blandade sår	48 sår	60 sår
karaktäristika vid baseline		
Storlek: % genomsnittlig TBSA	7,43	6,33
Djup:		
Ytligt (%TBSA)	0,67	0,92
Delhud (% TBSA)	3,85	3,13
Fullhud (% TBSA)	2,90	2,29
Incidens av autotransplantation	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% såryta som autotransplanterades	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

I följande tabell visas tiden för fullständig sårslutning från början av debridering.*

Typ av sår	NexoBrid	Standardvård
	Dagar (genomsnitt ± SD) (Antal sår)	Dagar (genomsnitt ± SD) (Antal sår)
Alla sår (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Icke-autotransplanterade sår (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Autotransplanterade sår (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Djupa delhudssår	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Fullhudssår	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)

Blandade sår (djupa delhudssår och fullhudssår)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Icke-autotransplanterade blandade sår	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Autotransplanterade blandade sår	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Dessa jämförelser ska tolkas med försiktighet eftersom de bygger på grupper som inte är helt randomiserade.

¹ITT (intent to treat)-population: alla randomiserade patienter

Skillnaden i tid till fullständig sårslutning relaterar främst till vilken sårvårdsstrategi som läkaren använder, där ett försök att minimera transplantation och möjliggöra spontan epitelialisering av sårområden som fortfarande har dermis kan förlänga tid till första autotransplantat (tid till autotransplantat): NexoBrid: 14,7 dagar jämfört med standardvård 5,9 dagar) och därmed fördröja fullständig sårslutning.

Pediatrik population

Effektdata från denna studie från en subgruppsanalys för barn och ungdomar sammanfattas nedan. Tillgängliga data är begränsade och NexoBrid ska inte användas till patienter under 18 år.

	NexoBrid	Standardvård	p-värde
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	23	22	
% sår som krävde kirurgi	21,7%	68,2%	0,0017
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Djupa delhudsskador med autotransplantation*			
Antal sår	23	22	
% sår som auto-transplanterades	21,7%	31,8%	0,4447
% såryta som auto-transplanterades (genomsnitt ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	29	41	
% sår som krävde kirurgi	20,7%	78%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Tid till fullständig sårslutning (tid från ICF**)			
Antal patienter ²	14	15	
Dagar till slutning av sista såret (genomsnitt ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tid till avlägsnande av skorpa			
Antal patienter	14	15	
Dagar (genomsnitt ± SD) från skadetillfället	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dagar (genomsnitt ± SD) från samtycke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Patienter utan rapport om framgångsrikt avlägsnande av skorpa	0	1	

¹ Mätt vid första behandlingstillfället, om fler än en kirurgisk behandling.

² Alla randomiserade patienter för vilka data om fullständig sårslutning fanns tillgängliga.

*Effektområdet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

** Informerat samtycke.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för NexoBrid för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av brännskador på yttre kroppsyta (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Omfattningen av systemisk absorption från ett brännskadesår, C_{max} , T_{max} , AUC och $t_{1/2}$ för bromelain från NexoBrid har undersökts hos 16 brännskadade patienter med termisk (halvdjup och djup dermal) delhudsskada. Genomsnittlig TBSA var 10 %. 60 % av behandlade sårområdena var delhudsskador och/eller fullhudsskador. NexoBrid applicerades en gång på brännskadan i en dos om 2 g NexoBrid pulver/20 g gel/100 cm² hud.

Serumkoncentrationerna av NexoBrid bestämdes med användning av en modifierad sandwich-ECL- (elektrokemiluminiscens)-immunanalys.

Intervall för den totala applicerade dosen var 5-30 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain från NexoBrid. Hos 4 patienter som fick en dos på 5, 9, 12 respektive 17 g fanns indikationer på påtagligt högre systemisk absorption.

C_{max} var $6\ 020 \pm 5\ 020$ ng/ml (genomsnitt \pm SD) för gruppen om 15 patienter, med ett intervall på 888-15 700 ng/ml. Hos de 4 patienterna med indikationer på högre absorption låg dosnormaliserat C_{max} mellan 788 och 900 ng/ml per gram NexoBrid. Hos de övriga patienterna låg dosnormaliserat C_{max} mellan 141 och 523 ng/ml per gram NexoBrid.

Ett C_{max} på 40 µg/ml kan vara möjligt hos människor som administrerats NexoBrid under licensförhållanden då PK anses endast ha utvärderats hos patienter med till övervägande del ytliga brännskador och som får halva maxdosen.

AUC från tidpunkt 0 till 48 timmar efter administrering (AUC_{last}) var $43\ 400 \pm 46\ 100$ ng·h/ml (genomsnitt \pm SD) för hela gruppen om 15 patienter, med ett intervall på 4 560-167 000 ng·h/ml. Hos patienterna med indikationer på högre absorption låg dosnormaliserat (per gram NexoBrid) AUC_{last} mellan 4 500 och 9 820 ng·h/ml per gram NexoBrid. Hos de övriga patienterna låg dosnormaliserat AUC_{last} mellan 887 och 3 930 ng·h/ml per gram NexoBrid.

Dessa resultat för C_{max} och AUC_{last} tyder på att systemisk absorption kan bero både på den applicerade dosen NexoBrid (proportionell till den täckta sårytan) och andra, patientspecifika faktorer.

T_{max} för 10 av de 15 patienterna var 2 timmar och hos 5 patienter var T_{max} 4 timmar.

Terminal halveringstid (bestämd med användning av data från 16-48 timmar efter dosering för 12 patienter) var $11,7 \pm 3,5$ timmar (genomsnitt \pm SD), med ett intervall från 8,5 till 19,9 timmar.

Enligt en rapport i litteraturen binder cirka 50 % av bromelainet i plasma till de humana plasmaproteashämmarna α_2 -makroglobulin och α_1 -antikymotrypsin.

Pediatrik population

Farmakokinetiska parametrar och absorptionens omfattning har inte studerats hos barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

NexoBrid tolererades väl vid applicering på intakt hud hos minigris men orsakade svår irritation och smärta vid applicering på skadad (skrapad) hud.

En enstaka intravenös infusion av en lösning beredd av NexoBrid pulver till minigris tolererades väl vid dosnivåer upp till 12 mg/kg (*vilket gav plasmakoncentrationer 2,5 gånger högre än plasmakoncentrationer hos människa efter applicering av den kliniskt föreslagna dosen på 15 % av TBSA*) men var vid högre doser öppet toxisk och orsakade blödning i flera vävnader. Upprepade intravenösa injektioner av doser upp till 12 mg/kg var tredje dag till minigris tolererades väl vid de första tre injektionerna men allvarliga kliniska tecken på toxicitet (t.ex. blödning i ett flertal organ) observerades vid de efterföljande tre injektionerna. Sådana effekter kan fortfarande ses efter återhämtningsperioden på 2 veckor.

I studier av embryonal/fetal utveckling på råttor och kanin framkallade intravenöst administrerat NexoBrid inga tecken på indirekt eller direkt toxicitet hos embryot/fostret under utveckling. De maternella exponeringsnivåerna var dock betydligt lägre än den maximala exponering som rapporterats i klinisk miljö (10-500 gånger lägre än humant AUC, 3-50 gånger lägre än humant C_{max}). Eftersom NexoBrid tolererades dåligt hos moderdjuren anses dessa studier inte vara relevanta för bedömning av risken för människa. NexoBrid uppvisade ingen gentoxisk aktivitet vid undersökning i standarduppsättningen av studier *in vitro* och *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

NexoBrid pulver
Ammoniumsulfat
Ättiksyra

Gel
Carbomer 980
Vattenfritt dinatriumfosfat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av NexoBrid. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan påverka NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Av mikrobiologiska skäl och med tanke på att produktens enzymaktivitet minskar fortlöpande efter beredning, bör den färdigblandade produkten användas omedelbart efter beredning (inom 15 minuter).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Förvaras upprätt så att gelet ligger kvar på flaskans botten och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 g pulver i en flaska (typ II-glas) förseglad med en gummipropp (brombutyl) täckt med ett lock (aluminium) och 50 g gel i en flaska (borosilikatglas av typ I), förseglad med en gummipropp och täckt med ett skruvlock (manipulationssäker polypropylen).

Förpackningsstorlek: 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det finns rapporter om att yrkesmässig exponering för bromelain leder till sensibilisering. Sensibilisering har förekommit till följd av inhalation av bromelainpulver. Allergiska reaktioner mot bromelain inkluderar anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara reaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria och slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner. Detta bör beaktas när NexoBrid pulver blandas med gelet. Pulvret ska inte inhaleras. I NexoBrid föreligger pulvret, innehållande koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, i form av en kaka, vilket minskar sannolikheten för exponering via inhalation. Se även avsnitt 4.4.

Oavsiktlig ögonkontakt måste undvikas. Vid ögonkontakt måste de exponerade ögonen sköljas rikligt med vatten i minst 15 minuter. Vid hudkontakt måste NexoBrid sköljas bort med vatten.

Beredning av NexoBrid gel (pulver blandas med gel)

- NexoBrid pulver och gel är sterila. Aseptisk teknik måste användas när pulver blandas med gelet.
- Flaskan med NexoBrid pulver måste skakas kraftigt för att sönderdela kakan med NexoBrid pulver.
- Flaskan med pulver måste öppnas genom att varsamt dra av aluminiumlocket och ta bort gummiproppen.
- När gelflaskan öppnas måste du kontrollera att den manipulationssäkra ringen skiljs från flaskans lock. Om den manipulationssäkra ringen redan hade skiljts från locket måste gelflaskan kastas och en annan, ny gelflaska öppnas.
- Pulvret överförs sedan till gelflaskan. Vid behov kan en steril spatel användas för att ha sönder kakan med pulver i flaskan innan det överförs till flaskan med gel.
- Pulver och gel måste blandas noga till dess att en slät, svagt ljusbrun till brun blandning erhålls. Detta kräver vanligen att pulver och gel blandas i 1 till 2 minuter.
- Gelet ska beredas vid patientsängen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING EU/1/12/803/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 December 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.emea.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen, som överenskommit i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMPs riktlinje för riskhanteringssystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka den befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts,
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

PSUR

Cykeln för PSUR för läkemedlet ska följa standardkrav tills Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om annat.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Före lansering i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och format tillsammans med nationell behörig myndighet. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att, vid lansering, all hälso- och sjukvårdspersonal på specialiserade brännskadeavdelningar som förväntas använda och/eller förskriva NexoBrid får särskild utbildning och tillhandahålls ett utbildningspaket.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska åta sig kontrollerad distribution av NexoBrid för att säkerställa att produkten inte är tillgänglig på kliniken förrän minst en kirurg på kliniken har fått formell utbildning i användning av NexoBrid. Denna utbildning är i tillägg till det utbildningsmaterial som alla potentiella användare får.

Utbildningspaketet ska innehålla följande:

- Produktresumé och bipacksedel
- Informationspaket till hälso- och sjukvårdspersonal

Informationspaketet till hälso- och sjukvårdspersonal ska vara en stegvis behandlingsguide som omfattar information om följande nyckelelement:

Före förskrivning av NexoBrid

- Begränsningen av den totala yta som kan behandlas till 15 % av total kroppsytta
- Risken för allergisk reaktion och för krossreaktivitet samt kontraindikationen hos patienter allergiska mot ananas och papain eller mot tidigare appliceringar av produkten
- Risken för ökad dödlighet hos patienter med hjärt-lungsjukdomar

Före applicering av NexoBrid

- Behovet av smärtbehandling
- Behovet av att tvätta och förbereda sårytan före behandling med
 - applicering av en kompress indränkt med antibakteriell lösning två timmar före NexoBrid-applicering
 - skydd av omgivande hud
- Metod för beredning av NexoBrid och dess applicering på såryta

Efter applicering av NexoBrid

- Avlägsnande av NexoBrid och upplöst eschar
 - Sårbedömning och varning om upprepad behandling
 - Sårskötsel efter NexoBrid-behandling med
 - applicering av kompress indränkt med antibakteriell lösning i två timmar
 - utförande av transplantationsprocedurer så fort som möjligt efter debridering
 - Faktumet att NexoBrid kan orsaka en allergisk reaktion, en ökad blödningstendens och allvarlig lokal irritation samt att patienter ska kontrolleras avseende tecken och symtom på dessa
 - Faktumet att patienter ska kontrolleras avseende tecken och symtom på sår och systemiska infektioner
- **VILLKOR ATT GENOMFÖRA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Inom den fastställda tidsfristen, ska innehavaren av godkännandet fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra en studie av enzymatisk debridering hos brännskadepatienter (barn och vuxna): En jämförelse med standardvård (protokoll MW2010-03-02) baserat på ett CHMP-godkänt protokoll.	31/12/2017

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NexoBrid 2 g pulver och gel till gel

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 2 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 2 g/22 g gel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen i pulvret: ättiksyra, ammoniumsulfat.

Hjälpämnen i gelet: Carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och gel till gel

1 flaska med 2 g pulver

1 flaska med 20 g gel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NexoBrid 5 g pulver och gel till gel

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 5 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 5 g/55 g gel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen i pulvret: ättiksyra, ammoniumsulfat.

Hjälpämnen i gelet: Carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och gel till gel

1 flaska med 5 g pulver

1 flaska med 50 g gel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

NexoBrid pulver (flaska)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

NexoBrid 2 g pulver

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 2 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 2 g/22 g gel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, ammoniumsulfat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver

2 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

NexoBrid pulver (flaska)

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

NexoBrid 5 g pulver

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 5 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 5 g/55 g gel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, ammoniumsulfat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver

5 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Gel till NexoBrid pulver

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

gel till NexoBrid 2 g pulver

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain: 0,09 g/g (eller 2 g/22 g gel) efter blandning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Gel
20 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Gel till NexoBrid pulver

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

gel till NexoBrid 5 g pulver

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain: 0,09 g/g (eller 5 g/55 g gel) efter blandning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Gel
50 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

NexoBrid 2 g pulver och gel till gel

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NexoBrid är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används
3. Hur NexoBrid används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NexoBrid förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NexoBrid är och vad det används för

Vad NexoBrid är

NexoBrid innehåller en blandning av enzymer kallad ”koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain” som utvinns ur ananasplantans stam.

Vad NexoBrid används för

NexoBrid används till vuxna patienter för att avlägsna bränd vävnad från djupa eller delvis djupa brännskador i huden.

Användning av NexoBrid kan minska behovet och omfattningen av kirurgiskt avlägsnande av bränd vävnad och/eller hudtransplantation.

2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används

Använd INTE NexoBrid:

- om du är allergisk mot bromelain,
- om du är allergisk mot ananas,
- om du är allergisk mot papain,
- om du är allergisk mot något annat innehållsämne i pulvret eller gelet (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan NexoBrid används om

- du har en hjärtsjukdom;
- du har en lungsjukdom;
- dina lungor har, eller kan ha skadats av rökning;

- du är allergisk mot bromelain (en substans som liknar den aktiva substansen i NexoBrid). I så fall kan du också få allergiska reaktioner mot NexoBrid;
- du är allergisk mot papain, latex, bistic, olivträdspollen. I så fall kan du få allergiska reaktioner även mot NexoBrid;
- du har njur- eller leverproblem.

Allergiska reaktioner kan orsaka exempelvis andningssvårigheter, svullnad i huden, nässelutslag, andra hudreaktioner, och obehag i buken eller en kombination av sådana effekter. Om du märker något av dessa tecken eller symtom, informera omedelbart läkare eller vårdgivare. Allergiska reaktioner kan vara allvarliga och kräva läkarvård.

Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten. Detta för att göra det mindre troligt att du utvecklar en allergisk reaktion mot NexoBrid.

Användningen av NexoBrid för att avlägsna bränd vävnad kan leda till feber, sårinflammation eller sårinfektion, och eventuellt till allmän infektion. Du kan kontrolleras regelbundet för dessa tillstånd. Du kan få läkemedel för att förebygga eller behandla infektioner.

NexoBrid kan försämra blodets förmåga att bilda koagel, vilket ökar risken för blödning. NexoBrid ska användas med försiktighet om du har en allmän tendens att blöda, magsår, blodförgiftning eller annat tillstånd som kan orsaka blödning. Efter behandling med NexoBrid kan läkaren kontrollera blodets förmåga att koagulera.

NexoBrid bör inte komma i direktkontakt med ögonen. Om du får NexoBrid i ögonen, ska du skölja dem med rikliga mängder vatten under minst 15 minuter.

För att förebygga sår-läkningsproblem, kommer den behandlade brännskadan att täckas så fort som möjligt med temporär eller permanent hudersättning eller förband.

NexoBrid ska inte användas på kemiska brännskador, kontaminerade brännskador eller brännskador där NexoBrid kan komma i kontakt med främmande material (t.ex. implantat, pacemakers eller shuntar) eller stora blodkärl, ögonen eller andra viktiga kroppsdelar.

Barn och ungdomar

NexoBrid är inte avsett att användas till patienter under 18 år.

Andra läkemedel och NexoBrid

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkaren kommer att iaktta försiktighet och vara uppmärksam på tecken på försämrad koagulationsförmåga eller blödning vid förskrivning av andra läkemedel som påverkar blodets koagulation, eftersom NexoBrid kan försämra koagulationsförmågan.

NexoBrid kan:

- förstärka effekterna av vissa läkemedel som inaktiveras av ett leverenzym som kallas CYP2C8 och CYP2C9. Exempel på sådana läkemedel är:
 - amiodaron (används till att behandla vissa former av oregelbundna hjärtslag),
 - amodiakin och klorokin (används för att behandla malaria och vissa former av inflammation),
 - fluvastatin (används för att behandla högt kolesterol),
 - pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid, tolbutamid och glipizid (används för att behandla diabetes),
 - paklitaxel och sorafenib (används för att behandla cancer)
 - torasemid (används för att öka urinutsöndringen)
 - ibuprofen (används för att behandla feber, smärta och vissa typer av inflammation)
 - losartan (används för att behandla högt blodtryck),

- celecoxib (används för att behandla vissa typer av inflammation),
- warfarin (används för att minska blodets koagulationsförmåga) och
- fenytoin (används för att behandla epilepsi).
- förstärka reaktionerna på cancerläkemedlen fluorouracil och vinkristin.
- orsaka oönskat blodtrycksfall om du behandlas med läkemedel som kallas ACE-hämmare, som används för att behandla högt blodtryck och andra tillstånd.
- öka dåsighet om det används tillsammans med alkohol eller läkemedel som kan orsaka dåsighet.

Om du inte är säker på om du tar något av de ovan nämnda läkemedlen, fråga din läkare innan NexoBrid används.

Graviditet och amning

Användning av NexoBrid rekommenderas inte under graviditet.

Som försiktighetsåtgärd ska du inte amma på minst 4 dagar efter applicering av NexoBrid.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan detta läkemedel används.

3. Hur NexoBrid används

NexoBrid är endast avsett för användning av specialister på brännskadeavdelningar. Det kommer att beredas omedelbart före användning och appliceras av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal.

2 g NexoBrid pulver i 20 g gel appliceras på en brännskadeyta på 100 cm².

Det ska få verka i 4 timmar och sedan avlägsnas. En andra och efterföljande applicering rekommenderas inte.

- NexoBrid ska inte appliceras på mer än 15 % (en åttondel) av den totala kroppsytan.

Anvisningar för hur NexoBrid gel bereds finns i slutet av denna bipacksedel i avsnittet avsett för hälso- och sjukvårdspersonal.

Innan det appliceras på en brännskada blandas NexoBrid pulver ner i en gel. Den ska användas inom 15 minuter efter blandning.

- NexoBrid kommer att appliceras på en såryta som är ren, fri från blåsor och fuktig.
- Andra läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) kommer att avlägsnas från sårområdet innan NexoBrid appliceras.
- Innan NexoBrid appliceras kommer en kompress indränkt med en antibakteriell lösning att få ligga på såret i 2 timmar.
- Du kommer att ges lämpliga läkemedel som förebygger och behandlar smärta minst 15 minuter innan NexoBrid appliceras.
- Efter att NexoBrid och den döda vävnaden har avlägsnats från såret kommer en kompress indränkt med en antibakteriell lösning att få ligga på såret i ytterligare 2 timmar.
- Flaskan som innehåller NexoBrid pulver, gelflaskan och det färdigblandade gelet med NexoBrid ska endast användas till en patient.

Om för stor mängd av NexoBrid används

Om för stor mängd av NexoBrid gel appliceras på en brännskada, kan överskottet torkas bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner på NexoBrid kan förekomma och kan orsaka exempelvis andningssvårigheter, svullnad i huden, nässelutslag och magbesvär eller en kombination av sådana effekter. Om du märker något av dessa symptom eller tecken, informera omedelbart läkare eller vårdgivare.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Feber

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Smärta (även om läkemedel används för att förebygga eller lindra smärta på grund av avlägsnande av bränd vävnad)
- Infektion i brännskadan
- Sårkomplikationer, däribland: att såret öppnar sig, att såret torkar ut och bryts ned och att hudtransplantatet inte läker som det ska

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NexoBrid förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på flaskan, flaskan och kartongen efter Utg.dat. respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

NexoBrid måste förvaras upprättstående så att gelet ligger kvar på flaskans botten och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

NexoBrid ska användas inom 15 minuter efter det att pulvret har blandats med gelet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen (i pulvret i flaskan) är koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain: 2 g, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med

bromelain efter blandning. Övriga innehållsämnen är: i pulvret ammoniumsulfat och ättiksyra och i gelet carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NexoBrid tillhandahålls som ett pulver och ett gel till ett gel (pulver i flaska (2 g) och gel i en flaska (20 g)), förpackningsstorlek: 1.

Pulvret är benvitt till ljusbrunt och gelet klart och färglöst.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Tyskland

Tillverkare:

Hälsa Pharma GmbH

Nikolaus-Dürkopp-Str. 4a

D-33602 Bielefeld

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Polska

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +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

Tel.: +800 22232425

Portugal

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}. >

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering

Av mikrobiologiska skäl och med tanke på att produktens enzymaktivitet minskar fortlöpande efter tillblandning, bör den färdigblandade produkten användas omedelbart efter beredning (inom 15 minuter).

NexoBrid ska appliceras på en ren, keratinfri (befriad från blåsor) och fuktig sårtyta.

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av NexoBrid.

Förberedelse av patient och såryta

- En total såryta på högst 15 % av TBSA kan behandlas med NexoBrid.
- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
- Såret måste tvättas noga och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med NexoBrid och hindrar därmed NexoBrid från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan NexoBrid appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan påverka NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.
- Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med NexoBrid hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas . För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid, kan sådana områden skyddas med ett skikt av en steril fet salva (se avsnitt 5.3).
- Steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) måste stänkas över brännskadan. Såret måste hållas fuktigt under appliceringen.

Beredning av NexoBrid gel (pulver blandas med gel)

- NexoBrid pulver och gel är sterila. Aseptisk teknik måste användas vid blandning av NexoBrid pulver med gelet. Pulvret ska inte inhaleras.
- Flaskan med NexoBrid pulver måste skakas kraftigt för att sönderdela kakan med NexoBrid pulver.
- Flaskan med NexoBrid pulver måste öppnas genom att varsamt dra av aluminiumlocket och ta bort gummiproppen.
- När gelflaskan öppnas måste du kontrollera att den manipulationssäkra ringen skiljs från flaskans lock. Om den manipulationssäkra ringen redan hade skiljts från locket måste gelflaskan kastas och en annan, ny gelflaske användas.
- NexoBrid-pulvret överförs sedan till gelflaskan. Vid behov kan en steril spatel användas för att ha sönder kakan med NexoBrid pulver i flaskan innan det överförs till flaskan med gel.
- NexoBrid pulver och gel måste blandas noga till dess att en slät, svagt ljusbrun till brun blandning erhålls. Detta kräver vanligen att NexoBrid pulver och gel blandas i 1 till 2 minuter.
- NexoBrid ska beredas vid patientsängen.

Applicering av NexoBrid

- Inom 15 minuter från beredning måste NexoBrid appliceras lokalt på brännskadan i ett 1,5-3 millimeter tjockt lager.
- Såret måste sedan täckas med ett sterilt ocklusivt filmförband som fäster vid det sterila adhesiva barriärmaterial som applicerats enligt anvisningarna ovan (se *Förberedelse av patient och såryta*). NexoBrid gel ska fylla hela det ocklusiva förbandet och det är särskilt viktigt att ingen luft lämnas under det ocklusiva förbandet. Genom att varsamt pressa det ocklusiva förbandet mot kontaktytan med den adhesiva barriären säkerställer man att den ocklusiva filmen fäster vid den adhesiva barriären och innesluter NexoBrid på behandlingsområdet.
- Det ocklusiva förbandet måste täckas med ett löst, tjockt, luftigt förband som hålls på plats med en binda.
- Förbandet måste sitta kvar i 4 timmar.

Avlägsnande av NexoBrid

- Lämpliga förebyggande analgetiska läkemedel måste administreras.
- Efter 4 timmars behandling med NexoBrid måste det ocklusiva förbandet tas bort med aseptisk teknik.
- Den adhesiva barriären måste avlägsnas med hjälp av ett sterilt, trubbigt instrument (t. ex. spatel).

- Upplöst eschar måste avlägsnas från såret genom att torka bort den med ett sterilt, trubbigt instrument.
- Såret måste torkas noga, först med en stor steril, torr kompress eller servett, och därefter med en steril kompress eller servett indränkt med steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlade området måste gnuggas tills en rosa yta med blödande punkter eller vitaktig vävnad blir synlig. Gnuggning avlägsnar inte ej upplöst eschar i områden där nekrotisk vävnad fortfarande finns kvar.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.

Sårvård efter debridering

- Det debriderade området måste omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion.
- Innan ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat måste ett genomfuktat förband som får torka appliceras.
- Innan hudtransplantat eller primärförband appliceras måste sårbädden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning, så förbandet fäster.
- Sår med områden med fullhudsskador och djupa brännskador ska autotransplanteras så fort som möjligt efter debridering med NexoBrid. Användning av permanenta hudtransplantat (t.ex. autotransplantat) på djupa delhudsskador ska även tas under noggrant övervägande kort efter debridering med NexoBrid.

Rekommendationer för säker hantering

Varje NexoBrid flaska, gel eller färdigberedd gel ska endast användas till en patient.

Det finns rapporter om att yrkesmässig exponering för bromelain leder till sensibilisering. Sensibilisering har förekommit till följd av inhalation av bromelainpulver. Allergiska reaktioner mot bromelain inkluderar anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara reaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria, slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner. Detta bör beaktas när NexoBrid pulver blandas med gelet. I NexoBrid föreligger pulvret, innehållande koncentratet med proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, i form av en steril frystorkad kaka, vilket minskar sannolikheten för exponering via inhalation.

Undvik oavsiktlig ögonkontakt. Vid ögonkontakt ska de exponerade ögonen sköljas rikligt med vatten i minst 15 minuter. Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten.

Omhändertagande

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

NexoBrid 5 g pulver och gel till gel

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NexoBrid är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används
3. Hur NexoBrid används
4. Eventuella biverkningar
6. Hur NexoBrid förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NexoBrid är och vad det används för

Vad NexoBrid är

NexoBrid innehåller en blandning av enzymer kallad ”koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain” som utvinns ur ananasplantans stam.

Vad NexoBrid används för

NexoBrid används till vuxna patienter för att avlägsna bränd vävnad från djupa eller delvis djupa brännskador i huden.

Användning av NexoBrid kan minska behovet och omfattningen av kirurgiskt avlägsnande av bränd vävnad och/eller hudtransplantation.

2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används

Använd INTE NexoBrid:

- om du är allergisk mot bromelain,
- om du är allergisk mot ananas,
- om du är allergisk mot papain,
- om du är allergisk mot något annat innehållsämne i pulvret eller gelet (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan NexoBrid används om

- du har en hjärtsjukdom;
- du har en lungsjukdom;
- dina lungor har, eller kan ha skadats av rökning;

- du är allergisk mot bromelain (en substans som liknar den aktiva substansen i NexoBrid). I så fall kan du också få allergiska reaktioner mot NexoBrid;
- du är allergisk mot papain, latex, bistic, olivträdspollen. I så fall kan du få allergiska reaktioner även mot NexoBrid;
- du har njur- eller leverproblem.

Allergiska reaktioner kan orsaka exempelvis andningssvårigheter, svullnad i huden, nässelutslag, andra hudreaktioner, och obehag i buken eller en kombination av sådana effekter. Om du märker något av dessa tecken eller symtom, informera omedelbart läkare eller vårdgivare. Allergiska reaktioner kan vara allvarliga och kräva läkarvård.

Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten. Detta för att göra det mindre troligt att du utvecklar en allergisk reaktion mot NexoBrid.

Användningen av NexoBrid för att avlägsna bränd vävnad kan leda till feber, sårinflammation eller sårinfektion, och eventuellt till allmän infektion. Du kan kontrolleras regelbundet för dessa tillstånd. Du kan få läkemedel för att förebygga eller behandla infektioner.

NexoBrid kan försämra blodets förmåga att bilda koagel, vilket ökar risken för blödning. NexoBrid ska användas med försiktighet om du har en allmän tendens att blöda, magsår, blodförgiftning eller annat tillstånd som kan orsaka blödning. Efter behandling med NexoBrid kan läkaren kontrollera blodets förmåga att koagulera.

NexoBrid bör inte komma i direktkontakt med ögonen. Om du får NexoBrid i ögonen, ska du skölja dem med rikliga mängder vatten under minst 15 minuter.

För att förebygga sårhelingsproblem, kommer den behandlade brännskadan att täckas så fort som möjligt med temporär eller permanent hudersättning eller förband.

NexoBrid ska inte användas på kemiska brännskador, kontaminerade brännskador eller brännskador där NexoBrid kan komma i kontakt med främmande material (t.ex. implantat, pacemakers eller shuntar) eller stora blodkärl, ögonen eller andra viktiga kroppsdelar.

Barn och ungdomar

NexoBrid är inte avsett att användas till patienter under 18 år.

Andra läkemedel och NexoBrid

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkaren kommer att iaktta försiktighet och vara uppmärksam på tecken på försämrad koagulationsförmåga eller blödning vid förskrivning av andra läkemedel som påverkar blodets koagulation, eftersom NexoBrid kan försämra koagulationsförmågan.

NexoBrid kan:

- förstärka effekterna av vissa läkemedel som inaktiveras av ett leverenzym som kallas CYP2C8 och CYP2C9. Exempel på sådana läkemedel är:
 - amiodaron (används till att behandla vissa former av oregelbundna hjärtslag),
 - amodiakin och klorokin (används för att behandla malaria och vissa former av inflammation),
 - fluvastatin (används för att behandla högt kolesterol),
 - pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid, tolbutamid och glipizid (används för att behandla diabetes),
 - paklitaxel och sorafenib (används för att behandla cancer)
 - torasemid (används för att öka urinutsöndringen)
 - ibuprofen (används för att behandla feber, smärta och vissa typer av inflammation)
 - losartan (används för att behandla högt blodtryck),

- celecoxib (används för att behandla vissa typer av inflammation),
- warfarin (används för att minska blodets koagulationsförmåga) och
- fenytoin (används för att behandla epilepsi).
- förstärka reaktionerna på cancerläkemedlen fluorouracil och vinkristin.
- orsaka oönskat blodtrycksfall om du behandlas med läkemedel som kallas ACE-hämmare, som används för att behandla högt blodtryck och andra tillstånd.
- öka dåsighet om det används tillsammans med alkohol eller läkemedel som kan orsaka dåsighet.

Om du inte är säker på om du tar något av de ovan nämnda läkemedlen, fråga din läkare innan NexoBrid används.

Graviditet och amning

Användning av NexoBrid rekommenderas inte under graviditet.

Som försiktighetsåtgärd ska du inte amma på minst 4 dagar efter applicering av NexoBrid.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan detta läkemedel används.

3. Hur NexoBrid används

NexoBrid är endast avsett för användning av specialister på brännskadeavdelningar. Det kommer att beredas omedelbart före användning och appliceras av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal.

5 g NexoBrid pulver i 50 g gel appliceras på en brännskadeyta på 250 cm².

Det ska få verka i 4 timmar och sedan avlägsnas. En andra och efterföljande applicering rekommenderas inte.

- NexoBrid ska inte appliceras på mer än 15 % (en åttondel) av den totala kroppsytan.

Anvisningar för hur NexoBrid gel bereds finns i slutet av denna bipacksedel i avsnittet avsett för hälso- och sjukvårdspersonal.

Innan det appliceras på en brännskada blandas NexoBrid pulver ner i en gel. Den ska användas inom 15 minuter efter blandning.

- NexoBrid kommer att appliceras på en såryta som är ren, fri från blåsor och fuktig.
- Andra läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) kommer att avlägsnas från sårområdet innan NexoBrid appliceras.
- Innan NexoBrid appliceras kommer en kompress indränkt med en antibakteriell lösning att få ligga på såret i 2 timmar.
- Du kommer att ges lämpliga läkemedel som förebygger och behandlar smärta minst 15 minuter innan NexoBrid appliceras.
- Efter att NexoBrid och den döda vävnaden har avlägsnats från såret kommer en kompress indränkt med en antibakteriell lösning att få ligga på såret i ytterligare 2 timmar.
- Flaskan som innehåller NexoBrid pulver, gelflaskan och det färdigblandade gelet med NexoBrid ska endast användas till en patient.

Om för stor mängd av NexoBrid används

Om för stor mängd av NexoBrid gel appliceras på en brännskada, kan överskottet torkas bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner på NexoBrid kan förekomma och kan orsaka exempelvis andningssvårigheter, svullnad i huden, nässelutslag och magbesvär eller en kombination av sådana effekter. Om du märker något av dessa symptom eller tecken, informera omedelbart läkare eller vårdgivare.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Feber

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Smärta (även om läkemedel används för att förebygga eller lindra smärta på grund av avlägsnande av bränd vävnad)
- Infektion i brännskadan
- Sårkomplikationer, däribland: att såret öppnar sig, att såret torkar ut och bryts ned och att hudtransplantatet inte läker som det ska

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NexoBrid förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på flaskan, flaskan och kartongen efter Utg.dat. respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

NexoBrid måste förvaras upprättstående så att gelet ligger kvar på flaskans botten och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

NexoBrid ska användas inom 15 minuter efter det att pulvret har blandats med gelet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen (i pulvret i flaskan) är koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain: 5 g, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med

bromelain efter blandning. Övriga innehållsämnen är: i pulvret ammoniumsulfat och ättiksyra och i gelet carbomer 980, vattentritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NexoBrid tillhandahålls som ett pulver och ett gel till ett gel (pulver i flaska (5 g) och gel i en flaska (50 g)), förpackningsstorlek: 1.

Pulvret är benvitt till ljusbrunt och gelet klart och färglöst.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Tyskland

Tillverkare:

Hälsa Pharma GmbH

Nikolaus-Dürkopp-Str. 4a

D-33602 Bielefeld

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Polska

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +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

Tel.: +800 22232425

Portugal

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}. >

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering

Av mikrobiologiska skäl och med tanke på att produktens enzymaktivitet minskar fortlöpande efter tillblandning, bör den färdigblandade produkten användas omedelbart efter beredning (inom 15 minuter).

NexoBrid ska appliceras på en ren, keratinfri (befriad från blåsor) och fuktig sårtyta.

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av NexoBrid.

Förberedelse av patient och såryta

- En total såryta på högst 15 % av TBSA kan behandlas med NexoBrid.
- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
- Såret måste tvättas noga och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med NexoBrid och hindrar därmed NexoBrid från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan NexoBrid appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan påverka NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.
- Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med NexoBrid hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas .
För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid, kan sådana områden skyddas med ett skikt av en steril fet salva (se avsnitt 5.3).
- Steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) måste stänkas över brännskadan. Såret måste hållas fuktigt under appliceringen.

Beredning av NexoBrid gel (pulver blandas med gel)

- NexoBrid pulver och gel är sterila. Aseptisk teknik måste användas vid blandning av NexoBrid pulver med gelet. Pulvret ska inte inhaleras.
- Flaskan med NexoBrid pulver måste skakas kraftigt för att sönderdela kakan med NexoBrid pulver.
- Flaskan med NexoBrid pulver måste öppnas genom att varsamt dra av aluminiumlocket och ta bort gummiproppen.
- När gelflaskan öppnas måste du kontrollera att den manipulationssäkra ringen skiljs från flaskans lock. Om den manipulationssäkra ringen redan hade skiljts från locket måste gelflaskan kastas och en annan, ny gelflaske användas.
- NexoBrid-pulvret överförs sedan till gelflaskan. Vid behov kan en steril spatel användas för att ha sönder kakan med NexoBrid pulver i flaskan innan det överförs till flaskan med gel.
- NexoBrid pulver och gel måste blandas noga till dess att en slät, svagt ljusbrun till brun blandning erhålls. Detta kräver vanligen att NexoBrid pulver och gel blandas i 1 till 2 minuter.
- NexoBrid ska beredas vid patientsängen.

Applicering av NexoBrid

- Inom 15 minuter från beredning måste NexoBrid appliceras lokalt på brännskadan i ett 1,5-3 millimeter tjockt lager.
- Såret måste sedan täckas med ett sterilt ocklusivt filmförband som fäster vid det sterila adhesiva barriärmaterial som applicerats enligt anvisningarna ovan (se *Förberedelse av patient och såryta*). NexoBrid gel ska fylla hela det ocklusiva förbandet och det är särskilt viktigt att ingen luft lämnas under det ocklusiva förbandet. Genom att varsamt pressa det ocklusiva förbandet mot kontaktytan med den adhesiva barriären säkerställer man att den ocklusiva filmen fäster vid den adhesiva barriären och innesluter NexoBrid på behandlingsområdet.
- Det ocklusiva förbandet måste täckas med ett löst, tjockt, luftigt förband som hålls på plats med en binda.
- Förbandet måste sitta kvar i 4 timmar.

Avlägsnande av NexoBrid

- Lämpliga förebyggande analgetiska läkemedel måste administreras.
- Efter 4 timmars behandling med NexoBrid måste det ocklusiva förbandet tas bort med aseptisk teknik.
- Den adhesiva barriären måste avlägsnas med hjälp av ett sterilt, trubbigt instrument (t. ex. spatel).

- Upplöst eschar måste avlägsnas från såret genom att torka bort den med ett sterilt, trubbigt instrument.
- Såret måste torkas noga, först med en stor steril, torr kompress eller servett, och därefter med en steril kompress eller servett indränkt med steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlade området måste gnuggas tills en rosa yta med blödande punkter eller vitaktig vävnad blir synlig. Gnuggning avlägsnar inte ej upplöst eschar i områden där nekrotisk vävnad fortfarande finns kvar.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.

Sårvård efter debridering

- Det debriderade området måste omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion.
- Innan ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat måste ett genomfuktat förband som får torka appliceras.
- Innan hudtransplantat eller primärförband appliceras måste sårbädden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning, så förbandet fäster.
- Sår med områden med fullhudsskador och djupa brännskador ska autotransplanteras så fort som möjligt efter debridering med NexoBrid. Användning av permanenta hudtransplantat (t.ex. autotransplantat) på djupa delhudsskador ska även tas under noggrant övervägande kort efter debridering med NexoBrid.

Rekommendationer för säker hantering

Varje NexoBrid flaska, gel eller färdigberedd gel ska endast användas till en patient.

Det finns rapporter om att yrkesmässig exponering för bromelain leder till sensibilisering. Sensibilisering har förekommit till följd av inhalation av bromelainpulver. Allergiska reaktioner mot bromelain inkluderar anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara reaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria, slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner. Detta bör beaktas när NexoBrid pulver blandas med gelet. I NexoBrid föreligger pulvret, innehållande koncentratet med proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, i form av en steril frystorkad kaka, vilket minskar sannolikheten för exponering via inhalation.

Undvik oavsiktlig ögonkontakt. Vid ögonkontakt ska de exponerade ögonen sköljas rikligt med vatten i minst 15 minuter. Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten.

Omhändertagande

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.