

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel
NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 2 g eller 5 g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain, svarende til 0,09 g/g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain efter blanding (eller 2 g/22 g gel eller 5 g/55 g gel).

De proteolytiske enzymer er en blanding af enzymer fra stammen på *Ananas comosus* (ananasplanten).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og gel til gel.
Pulveret er off-white til let beige. Gelen er klar og farveløs.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

NexoBrid er indiceret til alle aldersgrupper til fjernelse af sårskorpen hos patienter med dybe termiske forbrændinger af delvis og fuld tykkelse.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel bør kun appliceres af trænet sundhedspersoner på specialiserede brandsårsafdelinger.

Dosering

Voksne

2 g pulver i 20 g gel appliceres på 1 % af kropsoverfladearealet (Total Body Surface Area, TBSA), hvilket svarer til ca. 180 cm² for en voksen med en tykkelse af laget på 1,5 til 3 mm.

5 g pulver i 50 g gel appliceres på 2,5 % af TBSA, hvilket svarer til ca. 450 cm² for en voksen, med en tykkelse af gellaget på 1,5 til 3 mm.

NexoBrid må ikke appliceres på over 15 % af det samlede TBSA (se også pkt. 4.4, koagulopati).

Pædiatrisk population

Børn og unge (i alderen fra fødslen til 18 år)

For pædiatriske patienter i alderen 4-18 år bør NexoBrid ikke appliceres på over 15 % af TBSA.

For pædiatriske patienter i alderen 0-3 år bør dette lægemiddel ikke appliceres på over 10 % af TBSA.

Den skal have kontakt med brandsåret i 4 timer. Der er meget begrænset information om brugen af dette lægemiddel på områder, hvor der er sårskorpe tilbage efter den første applikation.

En anden og efterfølgende applikation anbefales ikke.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen information om anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion. Disse patienter skal overvåges nøje.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen information om anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion. Disse patienter skal overvåges nøje.

Ældre patienter

Erfaring hos ældre patienter (>65 år) er begrænset. En dosisjustering er ikke nødvendig.

Administration

Kutan anvendelse.

Pulveret skal blandes med gelen og danne en ensartet gel før anvendelse. Se pkt. 6.6 for blandingsinstruktioner.

Efter blanding appliceres gelen på et rent, keratinfrit (blærer fjernet) og fugtigt sårområde (se pkt. 6.6).

Hvert hætteglas, hver gel eller hver rekonstituerede gel er kun til engangsbrug.

Topikalt appliceret lægemidler (såsom sølvsulfadiazin eller povidon-jod) på sårområdet skal fjernes, og såret skal renses før applikation af gelen, da sårskorpe mættet med lægemiddel og rester heraf reducerer dens aktivitet og nedsætter virkningen.

Se pkt. 6.6 for instruktioner i forberedelse af lægemidlet før applikation.

Forholdsregler før håndtering eller administration af produktet

Når dette lægemiddelpulver blandes med gelen, er relevant håndtering nødvendig, herunder påføring af handsker og beskyttelsestøj samt briller, der beskytter øjnene, og et kirurgisk mundbind (se pkt. 4.4). Pulveret må ikke indåndes, se pkt. 6.6.

Forberedelse af patient og sårområde

Et samlet sårområde, der ikke overskrider 15 % af TBSA, kan behandles med dette lægemiddel (se også pkt. 4.4, koagulopati).

- Enzymatisk debridering er et smertefuldt indgreb, som kræver tilstrækkelig analgesi og/eller anæstesi. Smertebehandling skal anvendes efter sædvanlig praksis for en omfattende udskiftning af bandagen. Den skal påbegyndes mindst 15 minutter før applikation af dette lægemiddel.
- Såret skal renses grundigt, og det overfladiske keratinlag eller blærer fra sårområdet skal fjernes, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med gelen og forhindre, at sårskorpen fjernes af den.
- Gaze vædet med en antibakteriel opløsning skal lægges i 2 timer.
- Alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler skal fjernes før gelen appliceres. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan reducere dette lægemiddels aktivitet ved at sænke virkningen.
- Det område sårskorpen skal fjernes fra, skal omgives med en steril adhæsiv barriere af paraffin-salve, ved at applicere det et par centimeter uden for behandlingsområdet (ved hjælp af en dispenser). Paraffinlaget må ikke komme i kontakt med det område, der skal behandles, så der

undgås at dække sårskorpen, hvilket ville føre til, at sårskorpen ikke kommer i direkte kontakt med gelen.

For at undgå mulig irritation af afskrabet hud ved utilsigtet kontakt med gelen og mulig blødning fra sårlejet, bør akutte sårområder som lacerationer eller escharotomi indsnit beskyttes af et lag af en steril fedtsalve eller fedtholdig forbindelse (fx gazebind med vaseline).

- Steril isotonisk natriumchlorid-opløsning 9 mg/ml (0,9 %) skal stænkes på brandsåret. Såret skal holdes fugtigt i løbet af applikationsproceduren.

Applikation af lægemidlet

- Området, der skal behandles, vædes ved at stænke sterilt saltvand på området, som er afgrænset med en klæbende barriere af fedtsalve.
- Gelen skal appliceres topikalt til det vædede brandsår i løbet af 15 minutter efter blanding, med en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret skal dernæst dækkes med en steril, okkluderende bandage af film, der klæber til det sterile, klæbende barrieremateriale, der blev appliceret efter den ovenstående vejledning (se *Forberedelse af patient og sårområde*). Lægemidlet skal fylde hele den okkluderende bandage, og der skal udvises særlig omhyggelighed, så der ikke er luft under denne okkluderende bandage. Et forsigtigt tryk på den okkluderende bandage på det område, der har kontakt med den klæbende barriere vil sikre, at den okkluderende film og den sterile klæbende barriere er klæbet sammen, og at gelen er helt afgrænset til behandlingsområdet.
- Det bandagerede sår skal dækkes med en løs, tyk, luftig bandage, der holdes på plads med en forbindelse.
- Bandagen skal blive på plads i 4 timer.

Fjernelse af lægemidlet

- Fjernelsen af dette lægemiddel er et smertefuldt indgreb, som kræver tilstrækkelig analgesi og/eller anæstesi. Passende analgetiske lægemidler skal administreres mindst 15 minutter før fjernelsen af gelen.
- Efter 4 timers behandling med lægemidlet skal den okkluderende bandage fjernes med aseptiske teknikker.
- Den klæbende barriere skal fjernes med et sterilt, uskarpt instrument (f. eks. en tungespatel).
- Den opløste sårskorpe skal fjernes fra såret ved at tørre den bort med et sterilt uskarpt instrument.
- Såret skal tørres grundigt med et stort stykke sterilt gazebind eller en serviet, efterfulgt af sterilt gaze eller en serviet, der er blevet vædet med en steril isotonisk 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-opløsning. Det behandlede område skal gnides, indtil der fremkommer en lyserød overflade med blødningspunkter, eller hvidligt væv. Gnidningen vil ikke fjerne ikke-opløste sårskorper, der sidder fast i områder, hvor der stadig er sårskorper tilbage.
- En gaze vædet med en antibakteriel opløsning skal lægges i yderligere 2 timer.

Sårpleje efter débridement

- Det debriderede område skal straks dækkes med midlertidige eller permanente huderstatninger eller bandager, for at forhindre udtørring og/eller dannelse af pseudo-sårskorper og/eller infektion.
- Før der dækkes med permanent hud eller en midlertidig huderstatning på et frisk enzymatisk debrideret område, skal der appliceres en vædet våd-til-tør bandage.
- Før applikation af transplantaterne eller den primære bandage skal det debriderede sårleje rengøres og opfriskes, f.eks. ved at børste eller skrabe det, så bandagen kan klæbe fast.
- Sår med områder af fuld tykkelse og dybe forbrændinger skal gennemgå autotransplantation snarest muligt efter débridement. Det bør også overvejes omhyggeligt at dække permanent med hud (f.eks. autotransplantation) på dybe sår af delvis tykkelse hurtigt efter débridement (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for ananas eller papaja/papain (se også pkt. 4.4), eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhedsreaktioner

Muligheden for, at dette lægemiddel (et proteinprodukt) forårsager sensibilisering, skal tages med i overvejelserne.

Der er blevet indberettet tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (med manifestationer som udslæt, erytem, hypotension, takykardi) hos patienter, der gennemgår debridering med dette lægemiddel (se pkt. 4.8). I disse tilfælde blev det vurderet, at et kausalt forhold med dette lægemiddel var en mulighed, men en mulig allergi over for samtidige lægemidler, såsom opioidanalgetika, bør også overvejes.

Der er blevet rapporteret om allergiske reaktioner over for inhaleret bromelain i litteraturen (herunder anafylaktiske reaktioner og andre akutte reaktioner med manifestationer som bronkospasme, angioødem, urticaria, mukosale reaktioner og mave-tarm-reaktioner). Der blev ikke fundet nogen fare på arbejdspladsen i et studie, der vurderede mængden af luftbårne partikler under forberedelsen af dette lægemiddel.

Desuden er der en forsinket allergisk hudreaktion (cheilitis) efter længerevarende hudeksponering (mundskyl) samt en mistænkt sensibilisering efter oral eksponering og efter gentagen luftvejseksposektion på arbejdspladsen.

Det skal klarlægges, om der er en anamnese med allergi inden administration (se pkt. 4.3 og 6.6).

Hudeksponering

Hvis der forekommer hudeksponering, skal dette lægemiddel skylles af med vand for at mindske sandsynligheden for hudsensibilisering (se pkt. 6.6).

Krydssensibilisering

Krydssensibilisering mellem bromelain og papaja/papain samt latexproteiner (som kaldes latex-frugt-syndrom), bigift og pollen fra oliventræer er blevet rapporteret i litteraturen.

Analgesi

Enzymatisk debridering er et smertefuldt indgreb, og må kun udføres efter der er blevet anlagt tilstrækkelig analgesi og/eller anæstesi.

Forbrændinger, hvor dette lægemiddel ikke bør anvendes

Denne behandling bør ikke anvendes til:

- penetrerende brandsår, hvor fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakers og shunts) og/eller vitale strukturer (f.eks. større kar, øjne) er eller kan blive eksponeret i løbet af debrideringen.
- kemiske brandsår.
- sår, der er forurenede med radioaktive og andre farlige stoffer, for at undgå uforudsete reaktioner med præparatet, og en øget risiko for at sprede det skadelige stof.
- forbrændinger på fødderne af patienter med diabetes og hos patienter med okklusiv karsygdom.
- ved elektriske forbrændinger.

Forbrændinger, hvor der er begrænset eller ingen erfaring

Der er ingen erfaring med anvendelsen af dette lægemiddel til:

- forbrændinger i det perianale og genitale område.

Anvendelse til patienter med hjerte/lunge-sygdom eller lungesygdom

Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter med hjerte/lunge- eller lungesygdom, herunder forbrændingstrauma på lungerne og ved mistanke om forbrændingstrauma på lungerne.

Anvendelse til patienter med varicer

Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed på områder med varicer for at forebygge erosion af venernes væg og risikoen for blødning.

Forbrændinger i ansigtet

Der er litteraturreporter om vellykket anvendelse af dette lægemiddel til forbrændinger i ansigtet. Brandsårkirurger uden erfaring i at bruge dette lægemiddel må ikke begynde med at bruge det til brandsår i ansigtet. Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter.

Øjenbeskyttelse

Direkte kontakt med øjnene bør undgås. Øjnene skal nøje beskyttes under behandling af ansigtsforbrændinger med en fedtsalve til øjnene og en klæbende barriere af petroleumssalve rundt om for at isolere og dække øjnene med en okkluderende film.

Hvis der forekommer øjeneksponering, skylles de eksponerede øjne med rigelige mængder vand i mindst 15 minutter. En oftalmologisk undersøgelse anbefales inden og efter debrideringen.

Systemisk absorption

Koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain absorberes systematisk fra brandsårsområder (se pkt. 5.2).

Der er begrænsede farmakokinetiske data hos patienter med et TBSA på over 15 %. Grundet sikkerhedsovervejelser (se også pkt. 4, koagulopati) bør dette lægemiddel ikke appliceres på over 15 % af det totale kropsoverfladeareal (Total Body Surface Area, TBSA) hos voksne og hos pædiatriske patienter i alderen 4-18 år.

For pædiatriske patienter i alderen 0-3 år bør dette lægemiddel ikke appliceres på over 10 % af TBSA.

Forebyggelse af sårkomplikationer

De generelle principper for korrekt behandling af brandsår skal følges, når dette lægemiddel bruges. Dette indbefatter eksponeret væv, der skal dækkes med korrekte metoder til sårbehandling (se pkt. 4.2).

I de kliniske studier fik synlige hudrester tid til at hele ved spontan epitelialisering. I flere tilfælde opstod der ikke tilstrækkelig heling, og en autotransplantation var nødvendig på et senere tidspunkt, hvilket førte til forsinkelser i sårlukning, som kan forbindes med en øget risiko for sårrelaterede komplikationer. Derfor skal sår med områder af fuld tykkelse og dybe forbrændinger, der ikke vil hele spontant rettidigt ved epitelialisering, autotransplanteres snarest muligt efter débridement med dette lægemiddel (se pkt. 5.1). Det bør overvejes nøje at placere permanent hud (f.eks. autotransplantation) på sår af delvis tykkelse hurtigt efter débridement med dette lægemiddel (se pkt. 4.2 og 4.8).

Som for kirurgisk debrideret sårleje skal det debriderede område dækkes straks med midlertidige eller permanente huderstatninger eller bandager, for at forhindre udtørring og/eller dannelse af pseudo-sårskorper og/eller infektion. Når der udføres en permanent hudoverførsel (f. eks. autotransplantation)

eller en midlertidig huderstatning (f. eks. en allotransplantation) til et frisk enzymatisk debrideret område, skal det debriderede sårleje omhyggeligt rengøres og opfriskes, f. eks. ved at børste eller skrabe det, så bandagen kan klæbe fast.

Koagulopati

I litteraturen er der blevet rapporteret en reduktion af trombocyttaggregation og plasma-fibrinogenniveauer og en moderat forhøjelse i partiel tromboplastintid og protrombintider som mulige virkninger efter oral administration af bromelain. *In vitro*-data og data fra dyrestudier tyder på, at bromelain også kan fremme fibrinolyse. I løbet af den kliniske udvikling af dette lægemiddel var der ingen indikation for en øget blødningstendens eller blødning på området med débridement.

Behandlingen bør ikke anvendes til patienter med ukontrollerede koagulationsforstyrrelser. Den bør anvendes med forsigtighed hos patienter, mens de får antikoagulerende behandling eller andre lægemidler, der påvirker koagulationen, og hos patienter med lavt trombocytantal og øget blødningsrisiko af andre årsager end ulcus ventriculi og sepsis. Patienterne bør overvåges for mulige tegn på koagulationsforstyrrelser og blødningstegn.

Klinisk overvågning

Udover rutinemæssig overvågning af brandsårpatienter (f. eks. vitale tegn, volumen/vand/elektrolytstatus, fuldstændigt blodbillede, serum-albumin og niveauet af leverenzymmer), skal patienter i behandling med dette lægemiddel overvåges for:

- Forhøjelse af kropstemperatur.
- Tegn på lokale og systemiske inflammatoriske og infektiøse processer.
- Tilstande, der kan forårsages eller forværres af analgetisk præmedicinering (f. eks. mavedilatation, kvalme og risiko for pludselig opkastning, forstoppelse) eller profylakse med antibiotika (f. eks. diarré).
- Tegn på lokale eller systemiske allergiske reaktioner.
- Mulig påvirkning af hæmostasen (se ovenfor).

Fjernelse af alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler før applikation af dette lægemiddel

Alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler skal fjernes, før dette lægemiddel appliceres. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan reducere dette lægemiddels aktivitet ved at sænke virkningen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Lægemidler, der påvirker koagulationen

Der er blevet rapporteret en reduceret trombocyttaggregation og plasma-fibrinogenniveauer og en moderat forhøjelse i partiel tromboplastin- og protrombintid som mulige virkninger efter oral administration af bromelain. *In vitro*-data og data fra dyrestudier tyder på, at bromelain også kan fremme fibrinolyse. Det er derfor nødvendigt at udvise forsigtighed og udføre kontroller, når der ordineres samtidige lægemidler, der påvirker koagulationen. (Se også pkt. 4.4.)

CYP2C8- og CYP 2C9-substrater

Når dette lægemiddel er absorberet, er det en hæmmer af cytokrom P 450 2C8 (CYP2C8) og P450 2C9 (CYP2C9). Det bør tages i betragtning, hvis dette lægemiddel anvendes til patienter, der får CYP2C8-substrater (herunder amiodaron, amodiaquin, chloroquin, fluvastatin, paclitaxel, pioglitazon, repaglinid og torasemid) og CYP2C9-substrater (herunder ibuprofen, tolbutamid, glipizid, losartan, celecoxib, warfarin og phenytoin).

Topikale antibakterielle lægemidler

Topikalt applicerede antibakterielle lægemidler (såsom sølvsulfadiazin eller povidon-jod) kan nedsætte virkningen af dette lægemiddel (se pkt. 4.4).

Fluorouracil og vincristin

Bromelain kan forstærke virkningen af fluorouracil og vincristin. Patienterne skal overvåges for øget toksicitet.

ACE-hæmmere

Bromelain kan forstærke den hypotensive virkning af ACE-hæmmere, og forårsage større sænkninger af blodtrykket end forventet. Blodtrykket skal overvåges hos patienter, der får ACE-hæmmere.

Benzodiazepiner, barbiturater, bedøvende midler og antidepressiva

Bromelain kan forøge dødsighed, der forårsages af nogle lægemidler (f. eks. benzodiazepiner, barbiturater, bedøvende midler og antidepressiva). Dette bør overvejes, når sådanne præparater doseres.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier hos børn/unge.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af koncentrat af proteolytiske enzymer beriget med bromelain til gravide kvinder.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige til at kunne vurdere dette lægemiddels potentiale til at påvirke embryonal/føtal udvikling (se pkt. 5.3).

Da en sikker anvendelse af lægemidlet i løbet af graviditeten endnu ikke er klarlagt, bør det ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om koncentratet af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre i mindst 4 dage fra påbegyndelsen af applikation af NexoBrid.

Fertilitet

Der er ikke udført studier til vurdering af dette lægemiddels virkning på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger i den puljede voksne population fra studierne MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010 i lægemiddelarmen (203 patienter i alt) er pyreksi og smerter (incidens på henholdsvis 13,3 % og 3,9 %).

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger i den puljede pædiatriske population (0-18 år) (89 patienter i alt) fra studierne MW2004, MW2008 og MW2012 i lægemiddelarmen var pyreksi og smerter (incidens på henholdsvis 16,9 % og 7,9 %).

Liste i tabelform over bivirkninger op til 3 måneder efter sårlukning

De følgende definitioner gælder for hyppighedsterminologien, som herefter anvendes:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Hyppighederne af bivirkninger, der beskrives nedenfor, afspejler brugen af dette lægemiddel til at fjerne sårskorper fra dybe forbrændinger af delvis eller fuld tykkelse i et behandlingsprogram med lokal antibakteriel profylakse, anbefalet analgesi/anæstesi samt tildækning af sårområdet efter applikation af behandlingen i 4 timer med en okkluderende bandage, så dette lægemiddel afgrænses til såret.

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: Sårinfektion, herunder cellulitis*

Immunsystemet

Almindelig: Ikke alvorlige allergiske reaktioner såsom udslæt^a

Ikke kendt: Alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylakse^a

Hjerte

Almindelig: Takykardi*

Hud og subkutane væv

Almindelig: Sårkomplikationer*, lokalt udslæt, lokal pruritus

Ikke almindelig: Intradermalt hæmatom

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Pyreksi/hypertermi*

Almindelig: Lokale smerter*

*se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor.

a se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Pyreksi/hypertermi

I den puljede voksne population fra studierne MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010 med rutinemæssig antibakteriel vødning af behandlingsområdet før og efter applikation af dette lægemiddel (se pkt. 4.2) blev pyreksi, hypertermi og øget kropstemperatur rapporteret hos 13,3 % af de voksne patienter behandlet med dette lægemiddel vs. 9,7 % af de patienter, der blev behandlet i henhold til standardpraksis (Standard Of Care, SOC).

I tidlige studier uden antibakteriel vødning (studie MW2001 og MW2002) blev pyreksi eller hypertermi rapporteret hos (dette lægemiddel vs. SOC) 35,1 % vs. 8,6 % af de voksne patienter. I den puljede pædiatriske population fra studierne MW2004, MW2008 og MW2012, med rutinemæssig antibakteriel vødning før og efter behandling, blev feber-pyreksi eller hypertermi rapporteret hos 16,9 % af de patienter, der blev behandlet med dette lægemiddel, vs. 9,3 % af de patienter, der blev behandlet i henhold til SOC.

Lokale smerter

Hos de puljede voksne patienter fra studierne MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010, hvor præventiv analgetisk behandling blev udført (som anført i pkt. 4.2), blev smerterelaterede bivirkninger rapporteret hos 3,9 % af patienterne behandlet med dette lægemiddel vs. 3,5 % af SOC-patienterne. I tidlige studier før implementering af de forebyggende foranstaltninger (studie MW2001 og MW2002), som omfattede voksne patienter, hvor der blev givet analgetika efter behov, blev der rapporteret om smerter hos 23,4 % af patienterne i behandling med dette lægemiddel, og hos 5,7 % i gruppen behandlet i henhold til SOC.

I den puljede pædiatriske population fra studierne MW2004, MW2008 og MW2012 (efter implementering af forebyggende foranstaltninger) blev der rapporteret om smerter hos (behandlet med dette lægemiddel vs. SOC): 7,9 % vs. 9,3 % af patienterne.

Sårinfektion

I puljede studier med voksne med rutinemæssig antibakteriel vædning af behandlingsområdet inden og efter applikation af lægemidlet (studie MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010), var forekomsten af sårinfektion højere i gruppen behandlet i henhold til standardpraksis: 5,9 % i gruppen med lægemidlet vs. 6,3 % i gruppen behandlet i henhold til standardpraksis, og incidensen af cellulitis var henholdsvis 1,1 % og 0,6 % for lægemiddel vs. SOC.

I den puljede pædiatriske population fra studierne MW2004, MW2008 og MW2012 blev der rapporteret om sårinfektion hos 1,1 % af patienterne behandlet med dette lægemiddel vs. 8,1 % af SOC-patienterne.

Sårkomplikationer

Rapporterede sårkomplikationer omfatter følgende: dybere sår, udtørring af sår, genåbning af sår, transplantationstab/transplantationssvigt.

I puljede voksne populationer fra fase 2- og 3-studier, der omfattede studier fra før og efter implementering af antibakteriel vædning (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010), der omfattede 280 patienter behandlet med dette lægemiddel og 179 patienter behandlet i henhold til SOC, blev de følgende forekomster rapporteret (lægemiddel vs. SOC): sårkomplikation: 3,2 % vs. 1,7 %, sårdekomposition: 1,1 % vs. 0,6 %, hudtransplantationssvigt/hudtransplantationstab: 2,9 % vs. 2,2 %.

I den puljede, udelukkende pædiatriske population fra studierne MW2004, MW2008 og MW2012 blev sårkomplikation rapporteret med tilsvarende incidens (lægemiddel vs. SOC): 5,6 % vs. 5,8 %, hudtransplantationssvigt/hudtransplantationstab for dette lægemiddel vs. SOC: 1,1 % vs. 2,4 %.

Takykardi

I den puljede voksne population fra fase 2- og 3-studier (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010) oplevede 2,9 % af patienterne takykardi med en tidsmæssig forbindelse til behandlingen med dette lægemiddel. Der blev ikke rapporteret om takykardi i SOC- og gelvehikel-armene.

I den puljede pædiatriske population fra studierne MW2004, MW2008 og MW2012 blev takykardi rapporteret med lavere incidens hos de lægemiddelbehandlede patienter (1,1 %) i sammenligning med patienterne behandlet i henhold til SOC (3,5 %).

Andre årsager til takykardi (f.eks. den generelle forbrændingstilstand, smertefremkaldende indgreb, feber og dehydrering) skal overvejes.

Pædiatrisk population

Erfaringen fra kliniske studier med pædiatriske patienter (fra nyfødte op til 18 år) omfatter anvendelse af dette lægemiddel i et dedikeret SOC-kontrolleret studie (MW2012), hvor 69 patienter blev eksponeret for dette lægemiddel (aldersinterval nyfødte-18 år; se pkt. 5.1 vedrørende aldersfordeling), og anvendelse hos pædiatriske patienter i studierne MW2004 og MW2008, som omfattede henholdsvis 17 og 3 pædiatriske patienter (aldersinterval 4-17 år).

Samlet set svarer sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter til sikkerhedsprofilen hos voksne. Som følge af de lave antal bivirkninger, der er rapporteret for hver aldersgruppe, er det ikke muligt at drage gyldige konklusioner om potentielle aldersrelaterede forskelle i sikkerhedsprofilen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Behandling med koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain, der blev forberedt med et forhold af pulver:gel på 1:5 (0,16 g pr. g blandet gel) hos patienter med dybe forbrændinger af delvis og/eller fuld tykkelse i det kliniske studie-regi resulterede ikke i signifikant forskellige sikkerhedsfund, sammenlignet med behandling med koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain, der blev forberedt med et forhold af pulver:gel på 1:10 (0,09 g pr. 1 g blandet gel).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af sår og mavesår, proteolytiske enzymer, ATC-kode: D03BA03.

Virkningsmekanisme

Blandingen af enzymer i dette lægemiddel opløser sårskorper i brandsår. De specifikke komponenter, der er ansvarlige for denne virkning, er ikke blevet identificeret. Det primære indholdsstof er bromelain fra ananasstammen.

Klinisk virkning og sikkerhed

I løbet af den kliniske udvikling blev i alt 536 patienter behandlet med koncentratet af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain.

DETECT-studiet (MW2010) – (Fase 3b)

Dette var et randomiseret, kontrolleret, assessorblindet studie med tre arme til sammenligning af behandling med dette lægemiddel, behandling i henhold til standardpraksis (SOC) og gelvehikelbehandling hos voksne personer med dybe, termiske forbrændinger af delvis (Deep Partial Thickness, DPT) og/eller fuld (Full Thickness, FT) tykkelse. SOC omfattede både kirurgiske og ikke-kirurgiske metoder til fjernelse af sårskorpe efter investigatorens skøn. Personer i lægemiddel- og gelvehikelarmene, som havde resterende sårskorpe efter perioden med topikal behandling, blev behandlet i henhold til SOC.

I alt 175 personer blev randomiseret i et 3:3:1-forhold (dette lægemiddel:SOC:gelvehikel), og 169 personer blev behandlet. Gennemsnitsalderen var 41 år, 70 % af personerne var mænd, og 30 % var kvinder.

Seksten patienter ≥ 65 år (9,1 %) blev inkluderet i studiet. Syv (7) (9,3 %) patienter i lægemiddelarmen, 5 (6,7 %) patienter i SOC-armen og 4 (16 %) patienter i gelvehikelarmen. Personerne havde et eller flere målsår (Target Wounds, TW'er), der skulle behandles for at fjerne sårskorpe. Det gennemsnitlige procentvise kropsoverfladeareal (Body Surface Area, BSA) for alle TW'er pr. person var 6,1 %. Størstedelen af personerne (82 %) havde et til to TW'er.

Det primære endepunkt var forekomsten af fuldstændig (> 95 %) fjernelse af sårskorpen, sammenlignet med Gel-vehikel. De sekundære endepunkter omfattede tid til fuldstændig sårskorpefjernelse, forekomst af kirurgisk bortskæring og debrideringsrelateret blodtab, sammenlignet

med SOC. Tid til fuldstændig sårlukning, langtids-kosmese og funktionsmålinger med Modified Vancouver Scar Scale (MVSS) efter den 12-måneders opfølgingsperiode blev analyseret som sikkerhedsendepunkter.

Forekomst af fuldstændig fjernelse af sårskorpen i DETECT-studiet

	NexoBrid (ER/N)	Gel-vehikel (ER/N)	P-værdi
Forekomst af fuldstændig fjernelse af sårskorpen	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

ER=Fjernelse af sårskorpen (eschar removal)

Sammenlignet med SOC førte dette lægemiddel til signifikante reduktioner i forekomsten af kirurgisk fjernelse af sårskorpen (tangential/minor/avulsion/Versajet og/eller dermabrasion-bortskæring), tid til fuldstændig fjernelse af sårskorpen og det reelle blodtab relateret til fjernelsen af sårskorpen, som vist nedenfor. En tilsvarende virkning af fjernelsen af sårskorpen blev observeret i den ældre population.

Forekomst af kirurgisk bortskæring af sårskorpen, tid til fuldstændig fjernelse af sårskorpen og blodtab i DETECT-studiet

	NexoBrid (N=75)	Standardbehandling (N=75)
Forekomst af kirurgisk bortskæring (antal personer)	4,0 % (3)	72,0 % (54)
Mediantid til fuldstændig fjernelse af sårskorpen	1,0 dage	3,8 dage
Blodtab relateret til fjernelse af sårskorpen	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml

Langtidsdata (12 og 24 måneder efter sårlukning)

Fase 3-studiet (DETECT) omfattede langtidsopfølgning for at vurdere kosmese og funktion ved opfølgingsbesøgene efter 12 og 24 måneder. Efter 12 måneder viste sårvurderingen ved hjælp af Modified Vancouver Scar Score (MVSS) sammenlignelige udfald mellem dette lægemiddel, SOC og Gel-vehikel med gennemsnitsscores på hhv. 3,70, 5,08 og 5,63. Efter 24 måneder var MVSS gennemsnitsscores hhv. 3,04, 3,30 og 2,93. Statistiske analyser indikerede non-inferioritet (prædefineret NI-margin på 1,9 points) af behandling med dette lægemiddel sammenlignet med SOC og viste, at behandling med dette lægemiddel ikke har nogen klinisk betydelig negativ virkning på brandsårs kosmese og funktion, sammenlignet med SOC-behandling 24 måneder efter sårlukning. Funktionalitet og livskvalitetsmålinger (Quality Of Life, QOL) efter 12 og 24 måneder var sammenlignelige i alle behandlingsgrupperne. De gennemsnitlige scores for skalaen for funktionalitet af underekstremiteter (Lower Extremity Functional Scale, LEFS), de gennemsnitlige QuickDASH-scores, evalueringer af bevægelighed (Range Of Motion, ROM) samt langtids-QOL målt med EQ-5D VAS (visuel analogskala) og Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B) var sammenlignelige i behandlingsarmene.

Hjertesikkerhed

I et understudie af hjertesikkerhed, blev EKG'er fra op til 150 patienter anvendt til at evaluere mulige virkninger af dette lægemiddel på EKG-parametre. Studiet viste ingen klar virkning af lægemidlet på hjertefrekvensen, PR-intervallet, QRS-varigheden (hertedepolarisering) og herterepolarisering (QTc). Der var ingen nye klinisk relevante morfologiske EKG-ændringer, der viste bekymrende tegn.

Studie MW2004 (fase 3)

Dette var et randomiseret, multicenter, multinationalt, åbent, bekræftende fase 3-studie, der evaluerede dette lægemiddel sammenlignet med SOC hos indlagte patienter med dybe termiske forbrændinger af delvis og/eller fuld tykkelse på 5 til 30 % af TBSA, men med et samlet brandsårsområde på ikke over 30 % af TBSA. Det gennemsnitlige TW-område behandlet i % TBSA var $5,1 \pm 3,5$ for dette lægemiddel og $5,2 \pm 3,4$ for SOC.

Aldersintervallet i gruppen, der blev behandlet med dette lægemiddel, var 4,4 til 55,7 år.

Aldersintervallet i SOC-gruppen var 5,1 til 55,7 år.

De kombinerede primære endepunkter for analysen for virkning var:

- den procentvise andel af sår af dyb, delvis tykkelse, der krævede excision eller dermabrasion, og
- den procentvise andel af sår af dyb, delvis tykkelse, der gennemgik autotransplantation.

Det andet co-primære endepunkt kan kun evalueres for dybe sår af delvis tykkelse uden områder med helhudssår, da helhudsforbrændinger altid kræver transplantation.

Data for virkning, der blev genereret i dette studie for alle kombinerede aldersgrupper samt fra en undergruppeanalyse for børn og unge er opsummeret nedenfor.

	NexoBrid	SOC	p-værdi
Dybe sår af delvis tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)			
Antal sår	106	88	
% af sår, der krævede operation	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion ¹ (gennemsnit \pm SD)	5,5 % \pm 14,6	52,0 % \pm 44,5	<0,0001
Dybe sår af delvis tykkelse, der autotransplanteres*			
Antal sår	106	88	
% sår, der autotransplanteres	17,9 %	34,1 %	0,0099
% af sårområde, der autotransplanteres (gennemsnit \pm SD)	8,4 % \pm 21,3	21,5 % \pm 34,8	0,0054
Dybe sår af delvis og/eller fuld tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)			
Antal sår	163	170	
% af sår, der kræver operation	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion ¹ (gennemsnit \pm SD)	13,1 % \pm 26,9	56,7 % \pm 43,3	<0,0001
Tid til fuldstændig sårlukning (tid fra ICF**)			
Antal patienter ²	70	78	
Dage til lukning af sidste sår (gennemsnit \pm SD)	36,2 \pm 18,5	28,8 \pm 15,6	
Tid til en vellykket fjernelse af sårskorpen			
Antal patienter	67	73	
Dage (gennemsnit \pm SD) fra samtykke	0,8 \pm 0,8	6,7 \pm 5,8	
Patienter, hvor der ikke blevet rapporteret en vellykket fjernelse af sårskorpen	7	8	

¹ Målt ved første operation, hvis der var mere end en operation.

² Alle randomiserede patienter, hvor der er tilgængelige data om fuldstændig sårlukning.

*Endepunktet kan kun evalueres for sår af delvis tykkelse uden områder af fuld tykkelse, da forbrændinger af fuld tykkelse altid kræver transplantation.

** Informeret samtykkeerklæring

Langtidsdata

Ardannelsen på langt sigt og livskvaliteten hos voksne og børn, der deltog i studie MW2004, blev evalueret i et assessorblindet forlængelsesstudie til MW2004 uden intervention.

Den indskrevne population på 89 personer, herunder 72 voksne og 17 børn (<18 år), var repræsentativ for MW2004-studiepopulationen.

Sår vurdering efter 2-5 år med MVSS viste sammenlignelige udfald mellem studiegrupperne med en gennemsnitlig total samlet score på 3,12 vs. 3,38 for hhv. lægemidlet vs. SOC (p=0,88).

QOL blev vurderet hos voksne ved hjælp af SF-36-spørgeskemaet. Gennemsnitlige scores for de forskellige parametre var sammenlignelige for begge grupper. Den samlede score for den fysiske komponent (hhv. 51,1 vs. 51,3) og den samlede score for den mentale komponent (hhv. 51,8 vs. 49,1) var sammenlignelige i begge grupper.

Det pædiatriske studie MW2012 (CIDS)

Dette studie er et randomiseret (1:1), åbent, SOC-kontrolleret parallelgruppestudie med 145 indlagte personer (i alderen 0-18 år) med dybe termiske forbrændinger af delvis eller fuld tykkelse på 1 % til 30 % af det totale kropsoverfladeareal (gennemsnitligt TW-areal: 5,57 % af TBSA). Personerne blev randomiseret til dette lægemiddel (2 g pulver i 20 g gel pr. 180 cm² i 4 timer) eller SOC (kirurgiske og/eller ikke-kirurgiske procedurer til fjernelse af sårskorpe). Der var tre co-primære endepunkter: mediantiden til fuldstændig fjernelse af sårskorpen, det kirurgisk bortskårne sårareal i % og hudens kosmese og funktion 12 måneder efter sårlukning (Modified Vancouver Scar Scale-score). Demografi og de vigtigste resultater er vist i tabellen nedenfor.

I alt 145 patienter blev randomiseret og inkluderet i det komplette analysesæt (full analysis set, FAS): 72 i lægemiddelarmen og 73 i SOC-armen. Af disse blev 139 (95,9 %) patienter behandlet og inkluderet i sikkerhedsanalysesættet (SAS): 69 (95,8 %) i lægemiddelarmen og 70 (95,9 %) i SOC-behandlingsarmen.

Aldersfordelingen var som følger (lægemiddel vs. SOC): 0-11 måneder: 4 vs. 4, 12-23 måneder: 19 vs. 18, 24 måneder-3 år: 15 vs. 15, 4-11 år: 25 vs. 25, og 12-18 år: 9 vs. 11.

Samlet set var patienternes alder, etnicitet, højde, vægt og kropsmasseindeks (BMI) sammenlignelige mellem behandlingsarmene. På patientniveau var TW'ernes gennemsnitlige % af TBSA 5,85 % for patienter i lægemiddelarmen vs. 5,30 % i SOC-armen.

Virkningsresultater:

Sammenlignet med SOC resulterede lægemiddelbehandlingen i signifikant kortere mediantid til fuldstændig fjernelse af sårskorpen og signifikant mindre gennemsnitlig procentdel kirurgisk bortskåret sårareal for at fjerne sårskorpen. Patienter behandlet med dette lægemiddel fik udført et mindre omfang af kirurgiske bortskæringer i sammenligning med SOC. (Se tabel).

Langtidsresultater (12 måneder)

Med hensyn til kosmese og funktion evalueret efter 12 måneder, som målt ved MVSS, blev der påvist non-inferioritet af behandling med lægemidlet i sammenligning med SOC (p-værdi <0,0001), under anvendelse af en non-inferioritetsmargin på 1,9.

Det pædiatriske studie MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (N = 72)	SOC (N = 73)	p-værdi
Alder (gennemsnit, SD)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Udfald			

Tid til fuldstændig fjernelse af sårskorpen			
Median, dage (FAS)	0,99	5,99	0,0008
Kirurgisk bortskåret sårareal i procent (FAS)			
Gennemsnit ± SD (FAS)	1,5 ± 12,13	48,1 ± 46,58	< 0,0001
MVSS efter 12 måneder			
Gennemsnit ± SD (FAS)	3,83 ± 2,876	4,86 ± 3,256	< 0,0001 (Non-inferioritet vist)
Forekomst af kirurgisk bortskæring (%)			
Andelen og antallet af patienter, der havde behov for kirurgisk bortskæring for at fjerne sårskorpe (FAS)*	8,33	64,38	
Gennemsnitstid til sidste sårlukning – observerede data (dage)			
Gennemsnit ± SD (FAS)	28,65 ± 16,56	27,74 ± 18,154	

*I en undergruppeanalyse opdelt efter aldersgruppe blev superioritet af dette lægemiddel over SOC konsekvent påvist i hver aldersgruppe.

Den gennemsnitlige ændring i hæmoglobin efter procedurerne til fjernelse af sårskorpe var både på patientniveau og procedureniveau mindre for patienter behandlet med lægemidlet i sammenligning med SOC.

Tid til opnåelse af fuldstændig sårlukning

Tiden til opnåelse af fuldstændig (>95 %) sårlukning på TW-niveau var sammenlignelig mellem armene med hhv. behandling med dette lægemiddel og SOC. I den puljede voksne population var den Kaplan-Meier-estimerede mediantid til fuldstændig sårlukning (grupperede data om TW'er hos en patient) (dette lægemiddel [N=280] vs. SOC [N=179]): henholdsvis 32 (95 % CI: 29,0-34,0) dage vs. 28 (95 % CI: 24,0-29,0) dage.

I den puljede pædiatriske population var tiden til opnåelse af fuldstændig (>95 %) sårlukning på TW-niveau sammenlignelig mellem armene med hhv. behandling med lægemidlet og SOC. Den Kaplan-Meier-estimerede mediantid var (dette lægemiddel [N=89] vs. SOC [N=86]): henholdsvis 31 (95 % CI: 27,0-36,0) dage vs. 31 (95 % CI: 24,0-37,0) dage.

Resultater fra begge populationer understøtter lægemidlets non-inferioritet sammenlignet med SOC, baseret på en 7-dages non-inferioritetsmargin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Voksen population

Absorption

Der blev udført eksploratoriske farmakokinetiske analyser hos en undergruppe af patienter behandlet med dette lægemiddel, der deltog i studie MW2010 (DETECT).

Der blev observeret evidens for systemisk serumeksponering hos alle patienterne efter topikal administration af dette lægemiddel. Generelt ser det ud til, at det hurtigt absorberes med en median T_{max} -værdi på 4,0 timer (varighed af behandlingsapplikation). Lægemiddeleksponeringen blev observeret med kvantificerbare serumkoncentrationer til og med 48 timer efter administration af dosis.

Eksponeringsresultater fra MW2010-studiet er anført i tabellen nedenfor.

Ikke alle patienterne havde værdier efter 4 timer, så AUC_{sidst} -værdierne for nogle patienter dækker kun 4 timers eksponering vs. 48 timers eksponering for andre patienter.

Der var en statistisk signifikant korrelation mellem serum C_{max} - og AUC_{0-4} -værdier vs. dosis eller %TBSA, hvilket tyder på en øget eksponering afhængig af dosis/behandlingsområde. Dybden af det behandlede sår påvirker i ubetydelig grad den systemiske eksponering.

Resumé af farmakokinetiske parametre* målt hos alle patienter fra studie MW2010

Studie-ID	N	T _{max} Median (interval) (t)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /Dosis (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (t*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /Dosis (t*ng/ml/g)	AUC _{last} (t*ng/ml)	AUC _{last} /Dosis (t*ng/ml/g)
MW2010	21	4,0 (0,50-12)	200 ± 184 (Min=30,7) (Maks=830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

*Værdierne er rapporteret som Gennemsnit ± SD, med undtagelse af T_{max}, som er rapporteret som Median (Min-Maks).

AUC_{sidst}=arealet under kurven indtil det sidste målbare tidspunkt, AUC₀₋₄=arealet under kurven for koncentration som funktion af tid nul til tid 4t, C_{max}=maksimalt observerede koncentration, T_{max}=tidspunkt, hvor den maksimale koncentration blev observeret

Fordeling

Ifølge en rapport fra litteraturen bindes ca. 50 % af bromelain i plasma til humane plasma-antiproteinaser α₂-makroglobulin og α₁-antichymotrypsin.

Elimination:

Værdier for den gennemsnitlige eliminationshalveringstid var i intervallet fra 12 til 17 timer, hvilket støtter den reducerede tilstedeværelse i serum 72 timer efter behandling.

Evalueringen viste, at størstedelen af patienterne ikke havde nogen kvantificerbare koncentrationer efter 72 timer.

Pædiatrisk population

Der blev udført eksploratoriske farmakokinetiske analyser i et farmakokinetisk understudie af studie MW2012 (CIDS). Analyserne blev udført på serumkoncentrationer af lægemiddel i forhold til tidsdata.

Farmakokinetiske blodprøver blev indsamlet fra 16 patienter behandlet med lægemidlet. Alle patienterne var blevet behandlet med en enkelt applikation.

Der blev observeret evidens for systemisk serumeksponering hos alle de 16 patienter, for hvem der var tilgængelige farmakokinetiske prøver. Koncentrationerne steg relativt hurtigt, med medianværdier af T_{max} på mellem 2 og 4 timer, svarende til perioden med topikal administration.

Den systemiske eksponering for lægemidlet var korreleret med den applicerede topikale dosis. Eksponeringsresultaterne er anført i tabellen nedenfor.

Resumé af farmakokinetiske parametre målt hos patienter fra studie MW2012

(Alders - gruppe-år)	N*	T _{max} (t.)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /Dosis (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (t*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /Dosis (t*ng/ml/g)	AUC _{last} (t*ng/ml)	AUC _{last} /Dosis (t*ng/ml/g)
<2 ^a	2	2,00	200	66,7	476	159	876	292
4-11 ^b	5	4,0 (2,0-4,0)	205±169	32,8±23,9	416±259	67,9±44,7	2240±2220	366±350
12-18 ^c	3	4,0 (2,0-4,0)	180±114	19,2±7,50	499±315	53,3±20,4	1560±887	174±67,4

*Ti personer blev inkluderet i de farmakokinetiske hovedanalyser.

Elimination

Størstedelen af patienterne havde ikke nogen kvantificerbare koncentrationer af lægemidlet efter 48 timer, og ingen patienter havde nogen kvantificerbare koncentrationer efter 72 timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dette lægemiddel forårsagede ikke signifikant irritation efter applikation på intakt mini-grisehud, men forårsagede svær irritation og smerter efter applikation på beskadiget (afskrabet) hud.

En enkelt intravenøs infusion af en opløsning forberedt fra lægemiddelpulveret hos mini-grisen var veltolereret ved dosisniveauer på op til 12 mg/kg (*og opnåede plasmaniveauer på 2,5 gange det humane plasmaniveau efter applikation af den klinisk foreslåede dosis til 15 % TBSA*), men højere doser var åbenlyst toksiske, og forårsagede blødning i flere væv. Gentagne intravenøse injektioner af doser på op til 12 mg/kg hver tredje dag i mini-grisen var veltolererede for de første fire injektioner, men der blev observeret svære kliniske tegn på toksicitet (f.eks. blødning i flere organer) efter de resterende to injektioner. Sådanne virkninger kunne stadig ses efter rekonvalescensperioden på 2 uger.

De lægemiddelrelaterede toksikologiske fund hos unge mini-grise svarede til dem hos voksne. Topikal applikation af lægemidlet (0,09 g/g) på unggrise (2 måneder gamle) forårsagede ikke nogen lokale og systemiske toksikologisk relevante fund ved applikation på brandsår i en formulering og i et dosisregime, som er relevant ved anvendelse af lægemidlet til mennesker. Efter gentagne intravenøse injektioner af doserne 4, 8 og 12 mg/kg hver tredje dag hos unge mini-grise blev relaterede ændringer bemærket efter femte dosis på dag 10 i alle dosisgrupper. Fundene omfattede kramper og hudrødme såvel som fund såsom nedsat aktivitet, vejrtrækningsbesvær og ataksi hos nogle af dyrene. En tendens til øget varighed af QT- og QTc-intervaller blev set på dag 10 efter dosering hos de behandlede dyr. Disse værdier blev opnået efter signifikante kliniske observationer, som beskrevet ovenfor.

I embryoføtale udviklingsstudier med rotter og kaniner viste dette lægemiddel intravenøst administreret ingen evidens for indirekte eller direkte toksicitet på det udviklende embryo/fostret. Maternale eksponeringsniveauer var imidlertid betydeligt lavere end de maksimalt rapporterede i klinisk regi (10–500 gange lavere end human AUC, 3–50 gange lavere end human C_{max}). Da dette lægemiddel blev tolereret dårligt af parentaldyrene, anses disse studier ikke for at være relevante for human risikovurdering. Dette lægemiddel viste ingen genotoksisk aktivitet efter undersøgelse af standardsættet i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Ammoniumsulfat
Eddikesyre

Gel

Carbomer 980
Dinatriumphosphat, vandfri
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, som er nævnt i pkt. 6.6..

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Fra et mikrobiologisk synspunkt og da den enzymatiske aktivitet af præparatet reduceres progressivt efter blanding, skal det rekonstituerede præparat anvendes umiddelbart efter forberedelse (i løbet af 15 minutter).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2°C-8°C).

Opbevares lodret for at holde gelen i bunden af flasken og i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 g pulver i et hætteglas (glastype II) forseget med gummi (brombutyl), en prop og dækket med et låg (aluminium), og 20 g gel i en flaske (borsilikat, glastype I), forseget med en gummiprop og dækket med et skruelåg (polypropylen med sikringsring).

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas med pulver og 1 flaske gel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der er rapporter om eksponering over for bromelain på arbejdspladsen, hvilket førte til sensibilisering. Sensibiliseringen kan have opstået på grund af indånding af bromelain-pulver. Allergiske reaktioner over for bromelain omfatter anafylaktiske reaktioner og andre akutte reaktioner med manifestationer som bronkospasme, angioødem, urticaria, mukosale reaktioner og mave-tarm-reaktioner. Når dette lægemiddelpulver blandes med gelen er en relevant håndtering nødvendig, herunder påføring af handsker og beskyttelsestøj samt briller, der beskytter øjnene, og et kirurgisk mundbind (se pkt. 4.4). Pulveret må ikke indåndes, se pkt. 4.2.

Utilsigtet øjeneksponering skal undgås. Hvis der forekommer øjeneksponering, skal de eksponerede øjne skylles med rigelige mængder vand i mindst 15 minutter. Hvis der forekommer hudeksponering, skal dettelægemiddel skylles af med vand.

Forberedelse af gel (blanding af pulveret med gelen)

- Pulveret og gelen er sterile. En aseptisk teknik skal anvendes, når pulveret blandes med gelen.
- Hætteglasset med pulver skal åbnes ved forsigtigt at trække aluminiumslåget af og fjerne gummipropen.
- Inden flasken med gel åbnes, skal man sikre sig, at sikringsringen ikke er separeret fra låget på flasken før åbning. Hvis sikringsringen allerede var separeret fra låget før åbning, skal flasken med gel kasseres, og en ny flaske med gel anvendes.
- Pulveret overføres dernæst til den tilhørende flaske med gel.
- Pulveret og gelen skal blandes grundigt, indtil der opnås en ensartet, let beige til let brun opløsning. Dette kræver normalt, at pulver og gel blandes i 1 til 2 minutter.
- Gelen bør forberedes ved patientens seng.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MediWound Germany GmbH
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim

26 April 2023

Tyskland
e-mail: info@mediwound.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/803/001
EU/1/12/803/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. december 2012
Dato for seneste fornyelse: 12. august 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om NexoBrid findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)
Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før markedsføring i hvert medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) nå til enighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet med den nationale kompetente myndighed. Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre, at alt sundhedspersonale på specialiserede brandsårsafdelinger, som forventes at bruge og/eller ordinere dette lægemiddel ved markedsføring får en specifik træning og forsynes med en uddannelsespakke.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør foretage en kontrolleret distribution af dette lægemiddel for at sikre, at præparatet ikke er tilgængeligt til brug på en afdeling, indtil mindst en kirurg på

afdelingen har fået formel træning i anvendelsen af dette lægemiddel. Dette er i tillæg til det uddannelsesmateriale, som alle potentielle brugere bør få udleveret.

Uddannelsespakken skal indeholde det følgende:

- Produktresuméet og indlægssedlen
- Informationspakken til sundhedspersonale

Informationspakken til sundhedspersonale er en trinvis behandlingsguide, der indeholder information om de følgende nøgleelementer:

Før ordination af dette lægemiddel

- Begrænsningen i det totale område, der kan behandles, er 15 % TBSA hos voksne og børn/unge i alderen >3 år; begrænsning til 10 % af TBSA hos børn i alderen 0-3 år.
- Risikoen for allergisk reaktion og krydsreaktivitet og kontraindikationen for patienter, der er allergiske over for ananas og papain eller over for tidligere applikationer af præparatet
- Risikoen for øget mortalitet hos patienter med hjerte-lunge-sygdomme

Før applikation af dette lægemiddel

- Behovet for smertebehandling
- Behovet for sårrensning og forberedelse før behandling med
 - Applikation af en gaze, der er vædet med en antibakteriel opløsning i to timer før applikation af lægemiddel
 - Beskyttelse af omgivende hudområder
- Metoden til forberedelse af lægemidlet og til applikation på sårområdet

Efter applikation af dette lægemiddel

- Fjernelsen af dette lægemiddel og af opløst sårskorpe
- Vurdering af såret og advarsel mod gentagen behandling
- Sårpleje efter behandling med dette lægemiddel med
 - Applikation af en gaze, der er vædet med en antibakteriel opløsning i to timer
 - Udførelse af transplantationsindgreb snarest muligt efter debridering
- Det faktum, at dette lægemiddel kan forårsage en allergisk reaktion, en øget tendens til blødning og svær lokal irritation, og at patienterne skal overvåges for sådanne tegn og symptomer
- Det faktum, at patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på sårinfektion og systemisk infektion

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel
koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 2 g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain, svarende til 0,09 g/g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain efter blanding (eller 2 g/22 g gel).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer for pulveret: Eddikesyre, ammoniumsulfat.
Hjælpestoffer for gelen: Carbomer 980, dinatriumphosphat, vandfri, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og gel til gel

1 hætteglas med 2 g pulver
1 flaske med 20 g gel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Opbevares lodret.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/803/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

NexoBrid pulver (hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 2 g pulver til gel
koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Et hætteglas indeholder 2 g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain, svarende til 0,09 g/g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain efter blanding (eller 2 g/22 g gel).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Eddikesyre, ammoniumsulfat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til gel
2 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/803/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Gel til NexoBrid pulver

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gel til NexoBrid 2 g

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain: 0,09 g/g (eller 2 g/22 g gel) efter blanding.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Carbomer 980, dinatriumphosphat, vandfri, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
20 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Opbevares lodret.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/803/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel
koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 5 g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain, svarende til 0,09 g/g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain efter blanding (eller 5 g/55 g gel).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer for pulveret: Eddikesyre, ammoniumsulfat.
Hjælpestoffer for gelen: Carbomer 980, dinatriumphosphat, vandfri, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og gel til gel

1 hætteglas med 5 g pulver
1 flaske med 50 g gel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Opbevares lodret.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/803/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

NexoBrid pulver (hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 5 g pulver til gel

koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Et hætteglas indeholder 5 g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain, svarende til 0,09 g/g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain efter blanding (eller 5 g/55 g gel).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Eddikesyre, ammoniumsulfat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til gel

5 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/803/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Gel til NexoBrid pulver

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gel til NexoBrid 5 g

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain: 0,09 g/g (eller 5 g/55 g gel) efter blanding.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Carbomer 980, dinatriumphosphat, vandfri, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
50 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Opbevares lodret.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/803/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du eller dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før NexoBrid bruges
3. Sådan bruges NexoBrid
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

NexoBrid indeholder en blanding af enzymer, der kaldes ”koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain”, som er fremstillet fra et ekstrakt fra ananasplantens stamme.

Anvendelse

NexoBrid anvendes til voksne, unge og børn i alle aldre til at fjerne brændt væv fra dybe eller delvist dybe brandsår på huden.

Brug af NexoBrid kan nedsætte behovet for, eller omfanget af, kirurgisk fjernelse af brændt væv og/eller hudtransplantation.

2. Det skal du vide, før NexoBrid bruges

NexoBrid må ikke bruges:

- hvis du eller dit barn er allergisk over for bromelain
- hvis du eller dit barn er allergisk over for ananas
- hvis du eller dit barn er allergisk over for papaja/papain
- hvis du eller dit barn er allergisk over for et af de øvrige indholdsstoffer i pulveret eller gelen (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før NexoBrid bruges, hvis

- du eller dit barn har en hjertesygdom,
- du eller dit barn har sukkersyge,
- du eller dit barn har et aktivt mavesår,
- du eller dit barn har en karsygdom (med karokklusion),
- du eller dit barn har forstørrede blodårer i området tæt på brandsåret,
- du eller dit barn har implantater eller en pacemaker eller en karshunt,

- du eller dit barn har blødningsproblemer, eller hvis du eller dit barn tager blodfortyndende midler,
- dit/dine eller dit barns sår kom i kontakt med kemikalier eller andre farlige stoffer,
- du eller dit barn har en lungesygdom,
- dine eller dit barns lunger er, eller kan være beskadigede fra indånding af røg,
- du eller dit barn er allergisk over for latex, bistik eller pollen fra oliventræer. I sådanne tilfælde kan du eller dit barn også opleve allergiske reaktioner over for NexoBrid.

Allergiske reaktioner kan for eksempel forårsage vejrtrækningsbesvær, hævelse af huden, nældefeber, andre hudreaktioner, hudrødme, lavt blodtryk, hurtig hjertefrekvens og mavebesvær, eller en kombination af sådanne virkninger. Hvis du eller dit barn bemærker nogle af disse tegn eller symptomer, skal du straks informere lægen eller en plejer.

Allergiske reaktioner kan være svære og kræve medicinsk behandling.

Hvis der forekommer hudkontakt skylles NexoBrid af med vand. Dette er for at gøre en allergisk reaktion over for NexoBrid mindre sandsynlig.

Anvendelsen af NexoBrid til at fjerne brændt væv kan føre til feber, inflammation eller infektion i såret, og muligvis en generaliseret infektion. Du eller dit barn kan blive kontrolleret regelmæssigt for disse reaktioner og kan få medicin for at forebygge og behandle infektioner.

NexoBrid kan nedsætte blodets evne til at størkne, hvilket forøger blødningsrisikoen. NexoBrid skal anvendes med forsigtighed, hvis du eller dit barn bliver behandlet med lægemidler, der nedsætter blodets evne til at størkne (såkaldte blodfortyndende midler), eller hvis du eller dit barn har en generel tendens til blødning, et mavesår, blodforgiftning eller andre sygdomme, der kan få dig eller dit barn til at bløde. Efter behandling med NexoBrid kan din læge kontrollere blodets størkningsevne.

Direkte kontakt med NexoBrid i øjnene bør undgås. Hvis NexoBrid kommer i øjnene vaskes de med store mængder vand i mindst 15 minutter.

For at undgå sårhelingsproblemer vil den behandlede forbrænding dækkes så hurtigt som muligt med midlertidige eller permanente huderstatninger eller bandager.

NexoBrid bør ikke anvendes til kemiske brandsår, elektriske forbrændinger, fodforbrændinger hos patienter med sukkersyge eller patienter med okkluderende karsygdom, til forurenede sår samt sår, hvor NexoBrid kunne komme i kontakt med fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakers og shunts) eller store blodkar, øjne eller andre vigtige kropsdele. NexoBrid bør anvendes med forsigtighed på områder med åreknuder (forstørrede snoede blodårer) for at forebygge risikoen for blødning fra dem.

Brug af anden medicin sammen med NexoBrid

Fortæl altid lægen, hvis du eller dit barn bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Din læge vil være forsigtig og på udkig efter tegn på nedsat blodstørkning eller blødning, når der ordineres andre lægemidler, der påvirker blodstørkningen, da NexoBrid kan nedsætte blodstørkningen.

NexoBrid kan

- Øge virkningen af visse lægemidler, som inaktiveres af et leverenzym, der kaldes CYP2C8 og CYP2C9. Dette skyldes, at NexoBrid kan absorberes fra brandsåret og ind i blodet. Eksempler på sådan medicin er:
 - Amiodaron (anvendes til at behandle visse former for uregelmæssig puls),
 - Amodiaquin og chloroquin (anvendes til behandling af malaria og nogle former for inflammation),
 - Fluvastatin (anvendes til at behandle højt kolesterol),
 - Pioglitazon, repaglinid, tolbutamid og glipizid (anvendes til at behandle sukkersyge),
 - Paclitaxel (anvendes til at behandle kræft),
 - Torasemid (anvendes til at øge urinflowet),
 - Ibuprofen (anvendes til at behandle feber, smerte og nogle former for betændelse),

- Losartan (anvendes til at behandle højt blodtryk),
- Celecoxib (anvendes til at behandle nogle former for betændelse),
- Warfarin (anvendes til at nedsætte blodstørkningen), og
- Phenytoin (anvendelse til at behandle epilepsi).
- Intensivere din eller dit barns reaktion over for lægemidlerne fluorouracil og vincristin mod kræft.
- Forårsage et uventet blodtryksfald, når du eller dit barn behandles med lægemidler, der kaldes ACE-hæmmere, som anvendes til at behandle højt blodtryk og andre tilstande.
- Øge døsigthed, når de anvendes på samme tid som medicin, der kan forårsage døsigthed. Disse lægemidler omfatter f.eks. sovemedicin, såkaldte beroligende midler, nogle smertelindrende midler og antidepressiva.
- Sølvulfadiazin eller povidonjod på såret kan mindske virkningen af lægemidlet.

Hvis du ikke er sikker på, om du eller dit barn tager nogle af de ovenfor nævnte lægemidler, skal du spørge lægen, før NexoBrid bruges.

Graviditet og amning

NexoBrid bør ikke anvendes under graviditeten.

Som en forholdsregel må du ikke amme i mindst 4 dage efter applikation af NexoBrid.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel.

3. Sådan bruges NexoBrid

NexoBrid er kun beregnet til brug af specialister på brandsårsafdelinger. Det vil forberedes umiddelbart før brug og appliceres af en læge eller andet sundhedspersonale.

2 g NexoBrid pulver blandes i 20 g gel appliceres i et lag med en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter på et brandsårsområde på 1 procent af en voksen persons kropsoverfladeareal.

Det bør blive siddende i 4 timer og dernæst fjernes. En anden eller efterfølgende applikation anbefales ikke.

- NexoBrid bør ikke appliceres på over 15 % af den samlede kropsoverflade hos voksne og børn/unge fra 4-18 år.
- Hos børn i alderen 0-3 år bør dette lægemiddel ikke appliceres på mere end 10 % af den samlede kropsoverflade.

Anvisninger i forberedelse af NexoBrid gel gives sidst i denne indlægsseddel i det afsnit, der er tiltænkt sundhedspersoner.

Før det appliceres til et brandsår blandes NexoBrid pulver i en gel. Det bør anvendes i løbet af 15 minutter efter blanding.

- NexoBrid appliceres til på et sårområde, der er rent, uden blærer og fugtigt.
- Andre lægemidler (som sølvulfadiazin eller povidon-jod) vil fjernes fra sårområdet, før NexoBrid appliceres.
- Før applikation af NexoBrid vil der lægges en gaze vædet med en antibakteriel opløsning i 2 timer.
- Du eller dit barn vil få hensigtsmæssige lægemidler, der forebygger og lindrer smerter, mindst 15 minutter før NexoBrid appliceres, og før det fjernes.

- Efter at NexoBrid og det døde væv er fjernet fra såret, lægges der en gaze vædet med en antibakteriel opløsning i yderligere 2 timer.
- Hætteglasset med pulver, flasken med gel og den forberedte blandede gel er kun til engangsbrug.

Hvis der bruges for meget NexoBrid

Hvis der appliceres for meget NexoBrid på et brandsår, kan den overskydende gel tørres af.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner over for NexoBrid kan forekomme, for eksempel vejrtrækningsbesvær, hævelse af huden, nældefeber, hudrødme, lavt blodtryk, hurtig hjertefrekvens og kvalme/opkastning/mavekramper, eller en kombination af sådanne virkninger. Hvis du eller dit barn bemærker nogle af disse symptomer eller tegn, skal du straks informere din læge eller plejer.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Feber

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Smerter i det behandlede brandsårsområde (selv hvis der anvendes medicin til at forebygge eller lindre smerter, der forårsages, når det brændte væv fjernes)
- Infektion af brandsåret, herunder infektion i huden omkring såret (cellulitis)
- Komplikationer af såret, herunder at sår bliver dybere, såråbning, sår tørrer ud og nedbrydes, hudtransplantation opheles ikke korrekt
- Udslæt eller rødme i området omkring brandsåret
- Ikke alvorlige allergiske reaktioner, såsom udslæt
- Hurtig puls
- Kløe i brandsårsområdet. Kløe i brandsårsområdet er meget hyppigt som del af den normale brandsårshelingsproces.

Ikke almindelige

- Blå mærker i sårområdet

Hyppeghed kke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylakse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke NexoBrid efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset, flasken og æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2°C - 8°C).

NexoBrid skal opbevares lodret for at holde gelen i bunden af flasken og i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

NexoBrid bør anvendes i løbet af 15 minutter efter pulveret blandes med gelen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NexoBrid indeholder:

- Aktivt stof: (i pulveret i hætteglasset) er et koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain: Et hætteglas indeholder 2 g, svarende til 0,09 g/g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain efter blanding.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - o for pulveret ammoniumsulfat og eddikesyre
 - o og for gelen Carbomer 980, dinatriumphosphat, vandfri, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel leveres som et pulver og en gel til gel (pulver i et hætteglas (2 g) og gel i en flaske (20 g)), pakningsstørrelse på 1 (en pakning indeholder et hætteglas med pulver og en flaske gel).

Pulveret er off-white til let beige og gelen er klar og farveløs.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Forberedelse og administration

Fra et mikrobiologisk synspunkt og da den enzymatiske aktivitet af præparatet reduceres progressivt efter blanding, skal det rekonstituerede præparat anvendes umiddelbart efter forberedelse (i løbet af 15 minutter).

NexoBrid skal appliceres på et rent, keratinfrit (blærer fjernet) og fugtigt sårområde.

Topikalt applicerede lægemidler (såsom sølvsulfadiazin eller povidon-jod) på sårområdet skal fjernes, og såret skal renses før applikation af NexoBrid.

Forberedelse af patient og sårområde

- Et samlet sårområde, der ikke overskrider 15 % af TBSA, kan behandles med NexoBrid hos voksne og børn/unge i alderen >3 år; hos børn i alderen 0-3 år kan der ikke behandles mere end 10 % af TBSA.
- Enzymatisk debridering er et smertefuldt indgreb, som kræver tilstrækkelig analgesi og/eller anæstesi. Smertebehandling skal anvendes efter sædvanlig praksis for en omfattende udskiftning af bandagen. Den skal påbegyndes mindst 15 minutter før applikation af NexoBrid.
- Såret skal renses grundigt og det overfladiske keratinlag eller blærer fra sårområdet skal fjernes, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og forhindre, at sårskorpen fjernes af NexoBrid.
- Gaze vædet med en antibakteriel opløsning skal lægges i 2 timer.
- Alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler skal fjernes, før NexoBrid appliceres. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan reducere NexoBrids aktivitet ved at sænke virkningen.
- Det område sårskorpen skal fjernes fra, skal omgives med en steril adhæsiv barriere af paraffin-salve, ved at applicere det et par centimeter uden for behandlingsområdet (ved hjælp af en dispenser). Paraffinlaget må ikke komme i kontakt med det område, der skal behandles, så der undgås at dække sårskorpen, hvilket ville føre til, at sårskorpen ikke kommer i direkte kontakt med NexoBrid.
For at undgå mulig irritation af afskrabet hud ved utilsigtet kontakt med NexoBrid og mulig blødning fra sårlejet, bør akutte sårområder som lacerationer eller escharotomi indsnit beskyttes af et lag af en steril fedtsalve eller fedtholdig forbindelse (fx gazebind med vaseline). Lægemidlet bør anvendes med forsigtighed på områder med varicer for at forebygge erosion af venernes væg og risikoen for blødning.
- Steril isotonisk natriumchlorid-opløsning 9 mg/ml (0,9 %) skal stænkes på brandsåret. Såret skal holdes fugtigt i løbet af applikationsproceduren.

Forberedelse af NexoBrid gel (blanding af pulveret med gelen)

- NexoBrid pulver og gel er sterile. Aseptisk teknik skal anvendes, når NexoBrid pulver blandes med gelen. Pulveret må ikke indåndes. Det er nødvendigt at bære handsker og beskyttelsestøj samt briller, der beskytter øjnene, og et kirurgisk mundbind.
- Hætteglasset med NexoBrid pulver skal åbnes ved forsigtigt at trække aluminiumslåget af og fjerne gummiproppen.
- Inden flasken med gel åbnes, skal man sikre sig, at sikringsringen ikke er separeret fra låget på flasken før åbning. Hvis sikringsringen allerede var separeret fra låget før åbning, skal flasken med gel kasseres, og en ny flaske med gel anvendes.
- NexoBrid pulveret overføres dernæst til den tilhørende flaske med gel.
- NexoBrid pulver og gel skal blandes grundigt, indtil der opnås en ensartet, let beige til let brun opløsning. Dette kræver normalt, at NexoBrid pulver og gel blandes i 1 til 2 minutter.
- NexoBrid gel bør forberedes ved patientens seng.

Applikation af NexoBrid

26 April 2023

- Området, der skal behandles, vædes ved at stænke sterilt saltvand på området, som er afgrænset med en klæbende barriere af fedtsalve.
- NexoBrid skal appliceres topikalt til brandsåret i løbet af 15 minutter efter blanding, med en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret skal dernæst dækkes med en steril, okkluderende bandage af film, der klæber til det sterile, klæbende barrieremateriale, der blev appliceret efter den ovenstående vejledning (se *Forberedelse af patient og sårområde*). NexoBrid gel skal fylde hele den okkluderende bandage, og der skal udvises særlig omhyggelighed, så der ikke er luft under denne okkluderende bandage. Et forsigtigt tryk på den okkluderende bandage på det område, der har kontakt med den klæbende barriere vil sikre, at den okkluderende film og den sterile klæbende barriere er klæbet sammen, og at NexoBrid er helt afgrænset til behandlingsområdet.
- Det bandagerede sår skal dækkes med en løs, tyk, luftig bandage, der holdes på plads med en forbinding.
- Bandagen skal blive på plads i 4 timer.

Fjernelse af NexoBrid

- Fjernelsen af NexoBrid er et smertefuldt indgreb, som kræver tilstrækkelig analgesi og/eller anæstesi.
- Passende analgetiske lægemidler skal administreres mindst 15 minutter før applikationen af NexoBrid.
- Efter 4 timers behandling med NexoBrid skal den okkluderende bandage fjernes med aseptiske teknikker.
- Den klæbende barriere skal fjernes med et sterilt, uskarpt instrument (f. eks. en tungespatel).
- Den opløste sårskorpe skal fjernes fra såret ved at tørre den bort med et sterilt uskarpt instrument.
- Såret skal tørres grundigt med et stort stykke sterilt gazebind eller en serviet, efterfulgt af sterilt gaze eller en serviet, der er blevet vædet med en steril isotonisk 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-opløsning. Det behandlede område skal gnides, indtil der fremkommer en lyserød overflade med blødningspunkter, eller hvidligt væv. Gnidningen vil ikke fjerne ikke-opløste sårskorper, der sidder fast i områder, hvor der stadig er sårskorper tilbage.
- En gaze vædet med en antibakteriel opløsning skal lægges i yderligere 2 timer.

Sårpleje efter débridement

- Det debriderede område skal straks dækkes med midlertidige eller permanente huderstatninger eller bandager, for at forhindre udtørring og/eller dannelse af pseudo-sårskorper og/eller infektion.
- Før der dækkes med permanent hud eller en midlertidig huderstatning på et frisk enzymatisk debrideret område, skal der appliceres en vædet våd-til-tør bandage.
- Før applikation af transplantaterne eller den primære bandage skal det debriderede sårleje rengøres og opriskes, f.eks. ved at børste eller skrabe det, så bandagen kan klæbe fast.
- Sår med områder af fuld tykkelse og dybe forbrændinger skal gennemgå autotransplantation snarest muligt efter débridement med NexoBrid. Det bør også overvejes omhyggeligt at dække permanent med hud (f.eks. autotransplantation) på dybe sår af delvis tykkelse hurtigt efter débridement med NexoBrid.

Anbefalinger til sikker håndtering

Hvert hætteglas, hver gel eller rekonstitueret gel med NexoBrid må kun anvendes til en enkelt patient.

Der er rapporter om eksponering over for bromelain på arbejdspladsen, hvilket førte til sensibilisering. Sensibiliseringen kan have opstået på grund af indånding af bromelain-pulver. Allergiske reaktioner over for bromelain omfatter anafylaktiske reaktioner og andre akutte reaktioner med manifestationer som bronkospasme, angioødem, urticaria, mukosale reaktioner og mave-tarm-reaktioner. Når NexoBrid pulver blandes med gelen er en relevant håndtering nødvendig, herunder påføring af

handsker og beskyttelsestøj samt briller, der beskytter øjnene, og et kirurgisk mundbind. Pulveret må ikke indåndes.

Undgå utilsigtet øjeneksponering. Hvis der forekommer øjeneksponering, skylles de eksponerede øjne med rigelige mængder vand i mindst 15 minutter. Hvis der forekommer hudeksponering, skylles NexoBrid af med vand.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du eller dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før NexoBrid bruges
3. Sådan bruges NexoBrid
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

NexoBrid indeholder en blanding af enzymer, der kaldes ”koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain”, som er fremstillet fra et ekstrakt fra ananasplantens stamme.

Anvendelse

NexoBrid anvendes til voksne, unge og børn i alle aldre til at fjerne brændt væv fra dybe eller delvist dybe brandsår på huden.

Brug af NexoBrid kan nedsætte behovet for, eller omfanget af, kirurgisk fjernelse af brændt væv og/eller hudtransplantation.

2. Det skal du vide, før NexoBrid bruges

NexoBrid må ikke bruges:

- hvis du eller dit barn er allergisk over for bromelain
- hvis du eller dit barn er allergisk over for ananas
- hvis du eller dit barn er allergisk over for papaja/papain
- hvis du eller dit barn er allergisk over for et af de øvrige indholdsstoffer i pulveret eller gelen (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før NexoBrid bruges, hvis

- du eller dit barn har en hjertesygdom,
- du eller dit barn har sukkersyge,
- du eller dit barn har et aktivt mavesår,
- du eller dit barn har en karsygdom (med karokklusion),
- du eller dit barn har forstørrede blodårer i området tæt på brandsåret,
- du eller dit barn har implantater eller en pacemaker eller en karshunt,

- du eller dit barn har blødningsproblemer, eller hvis du eller dit barn tager blodfortyndende midler,
- dit/dine eller dit barns sår kom i kontakt med kemikalier eller andre farlige stoffer,
- du eller dit barn har en lungesygdom,
- dine eller dit barns lunger er, eller kan være beskadigede fra indånding af røg,
- du eller dit barn er allergisk over for latex, bistik eller pollen fra oliventræer. I sådanne tilfælde kan du eller dit barn også opleve allergiske reaktioner over for NexoBrid.

Allergiske reaktioner kan for eksempel forårsage vejrtrækningsbesvær, hævelse af huden, nældefeber, andre hudreaktioner, hudrødme, lavt blodtryk, hurtig hjertefrekvens og mavebesvær, eller en kombination af sådanne virkninger. Hvis du eller dit barn bemærker nogle af disse tegn eller symptomer, skal du straks informere lægen eller en plejer.

Allergiske reaktioner kan være svære og kræve medicinsk behandling.

Hvis der forekommer hudkontakt skylles NexoBrid af med vand. Dette er for at gøre en allergisk reaktion over for NexoBrid mindre sandsynlig.

Anvendelsen af NexoBrid til at fjerne brændt væv kan føre til feber, inflammation eller infektion i såret, og muligvis en generaliseret infektion. Du eller dit barn kan blive kontrolleret regelmæssigt for disse reaktioner og kan få medicin for at forebygge og behandle infektioner.

NexoBrid kan nedsætte blodets evne til at størkne, hvilket forøger blødningsrisikoen. NexoBrid skal anvendes med forsigtighed, hvis du eller dit barn bliver behandlet med lægemidler, der nedsætter dit blods evne til at størkne (såkaldte blodfortyndende midler), eller hvis du eller dit barn har en generel tendens til blødning, et mavesår, blodforgiftning eller andre sygdomme, der kan få dig eller dit barn til at bløde. Efter behandling med NexoBrid kan din læge kontrollere blodets størkningsevne.

Direkte kontakt med NexoBrid i øjnene bør undgås. Hvis NexoBrid kommer i øjnene vaskes de med store mængder vand i mindst 15 minutter.

For at undgå sårhelingsproblemer vil den behandlede forbrænding dækkes så hurtigt som muligt med midlertidige eller permanente huderstatninger eller bandager.

NexoBrid bør ikke anvendes til kemiske brandsår, elektriske forbrændinger, fodforbrændinger hos patienter med sukkersyge eller patienter med okkluderende karsygdom, til forurenede sår samt sår, hvor NexoBrid kunne komme i kontakt med fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakers og shunts) eller store blodkar, øjne eller andre vigtige kropsdele.

NexoBrid bør anvendes med forsigtighed på områder med åreknuder (forstørrede snoede blodårer) for at forebygge risikoen for blødning fra dem.

Brug af anden medicin sammen med NexoBrid

Fortæl altid lægen, hvis du eller dit barn bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Din læge vil være forsigtig og på udgik efter tegn på nedsat blodstørkning eller blødning, når der ordineres andre lægemidler, der påvirker blodstørkningen, da NexoBrid kan nedsætte blodstørkningen.

NexoBrid kan

- Øge virkningen af visse lægemidler, som inaktiveres af et leverenzym, der kaldes CYP2C8 og CYP2C9. Dette skyldes, at NexoBrid kan absorberes fra brandsåret og ind i blodet. Eksempler på sådan medicin er:
 - Amiodaron (anvendes til at behandle visse former for uregelmæssig puls),
 - Amodiaquin og chloroquin (anvendes til behandling af malaria og nogle former for inflammation),
 - Fluvastatin (anvendes til at behandle højt kolesterol),
 - Pioglitazon, repaglinid, tolbutamid og glipizid (anvendes til at behandle sukkersyge),
 - Paclitaxel (anvendes til at behandle kræft),
 - Torasemid (anvendes til at øge urinflowet),
 - Ibuprofen (anvendes til at behandle feber, smerte og nogle former for betændelse),

- Losartan (anvendes til at behandle højt blodtryk),
- Celecoxib (anvendes til at behandle nogle former for betændelse),
- Warfarin (anvendes til at nedsætte blodstørkningen), og
- Phenytoin (anvendelse til at behandle epilepsi).
- Intensivere din eller dit barns reaktion over for lægemidlerne fluorouracil og vincristin mod kræft.
- Forårsage et uventet blodtryksfald, når du eller dit barn behandles med lægemidler, der kaldes ACE-hæmmere, som anvendes til at behandle højt blodtryk og andre tilstande.
- Øge døsigthed, når de anvendes på samme tid som medicin, der kan forårsage døsigthed. Disse lægemidler omfatter f.eks. sovemedicin, såkaldte beroligende midler, nogle smertelindrende midler og antidepressiva.
- Sølvulfadiazin eller povidonjod på såret kan mindske virkningen af lægemidlet.

Hvis du ikke er sikker på, om du eller dit barn tager nogle af de ovenfor nævnte lægemidler, skal du spørge lægen, før NexoBrid bruges.

Graviditet og amning

NexoBrid bør ikke anvendes under graviditeten.

Som en forholdsregel må du ikke amme i mindst 4 dage efter applikation af NexoBrid.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel.

3. Sådan bruges NexoBrid

NexoBrid er kun beregnet til brug af specialister på brandsårsafdelinger. Det vil forberedes umiddelbart før brug og appliceres af en læge eller andet sundhedspersonale.

5 g NexoBrid pulver blandes i 50 g gel appliceres i et lag med en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter på et brandsårsområde på 2,5 procent af en voksen persons kropsoverfladeareal.

Det bør blive siddende i 4 timer og dernæst fjernes. En anden eller efterfølgende applikation anbefales ikke.

- NexoBrid bør ikke appliceres på over 15 % af den samlede kropsoverflade hos voksne og børn/unge fra 4-18 år.
- Hos børn i alderen 0-3 år bør dette lægemiddel ikke appliceres på mere end 10 % af den samlede kropsoverflade.

Anvisninger i forberedelse af NexoBrid gel gives sidst i denne indlægsseddel i det afsnit, der er tiltænkt sundhedspersoner.

Før det appliceres til et brandsår blandes NexoBrid pulver i en gel. Det bør anvendes i løbet af 15 minutter efter blanding.

- NexoBrid appliceres på et sårområde, der er rent, uden blærer og fugtigt.
- Andre lægemidler (som sølvulfadiazin eller povidon-jod) vil fjernes fra sårområdet, før NexoBrid appliceres.
- Før applikation af NexoBrid vil der lægges en gaze vædet med en antibakteriel opløsning i 2 timer.
- Du eller dit barn vil få hensigtsmæssige lægemidler, der forebygger og lindrer smerter, mindst 15 minutter før NexoBrid appliceres, og før det fjernes.

- Efter at NexoBrid og det døde væv er fjernet fra såret, lægges der en gaze vædet med en antibakteriel opløsning i yderligere 2 timer.
- Hætteglasset med NexoBrid pulver, flasken med gel og den forberedte gel må kun anvendes til en patient.

Hvis der bruges for meget NexoBrid

Hvis der appliceres for meget NexoBrid på et brandsår, kan den overskydende gel tørres af.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner over for NexoBrid kan forekomme, for eksempel vejrtrækningsbesvær, hævelse af huden, nældefeber, hudrødme, lavt blodtryk, hurtig hjerterefrekvens og kvalme/opkastning/mavekræmper, eller en kombination af sådanne virkninger. Hvis du eller dit barn bemærker nogle af disse symptomer eller tegn, skal du straks informere din læge eller plejer.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Feber

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Smerter i det behandlede brandsårsområde (selv hvis der anvendes medicin til at forebygge eller lindre smerter, der forårsages, når det brændte væv fjernes)
- Infektion af brandsåret, herunder infektion i huden omkring såret (cellulitis)
- Komplikationer af såret, herunder at sår bliver dybere, såråbning, sår tørrer ud og nedbrydes, hudtransplantation opheles ikke korrekt
- Udslæt eller rødme i området omkring brandsåret
- Ikke alvorlige allergiske reaktioner, såsom udslæt
- Hurtig puls
- Kløe i brandsårsområdet. Kløe i brandsårsområdet er meget hyppigt som del af den normale brandsårshelingsproces.

Ikke almindelige

- Blå mærker i sårområdet

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylakse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke NexoBrid efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset, flasken og æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2°C - 8°C).

NexoBrid skal opbevares lodret for at holde gelen i bunden af flasken og i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

NexoBrid bør anvendes i løbet af 15 minutter efter pulveret blandes med gelen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NexoBrid indeholder:

- Aktivt stof: (i pulveret i hætteglasset) er et koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain: Et hætteglas indeholder 5 g, svarende til 0,09 g/g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain efter blanding.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - o for pulveret ammoniumsulfat og eddikesyre
 - o og for gelen Carbomer 980, dinatriumphosphat, vandfri, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

NexoBrid leveres som et pulver og en gel til gel (pulver i et hætteglas (5 g) og gel i en flaske (50 g)), pakningsstørrelse på 1 (en pakning indeholder et hætteglas med pulver og en flaske gel).

Pulveret er off-white til let beige og gelen er klar og farveløs.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Forberedelse og administration

Fra et mikrobiologisk synspunkt og da den enzymatiske aktivitet af præparatet reduceres progressivt efter blanding, skal det rekonstituerede præparat anvendes umiddelbart efter forberedelse (i løbet af 15 minutter).

NexoBrid skal appliceres på et rent, keratinfrit (blærer fjernet) og fugtigt sårområde.

Topikalt applicerede lægemidler (såsom sølvsulfadiazin eller povidon-jod) på sårområdet skal fjernes, og såret skal renses før applikation af NexoBrid.

Forberedelse af patient og sårområde

- Et samlet sårområde, der ikke overskrider 15 % af TBSA, kan behandles med NexoBrid hos voksne og børn/unge i alderen >3 år; hos børn i alderen 0-3 år kan der ikke behandles mere end 10 % af TBSA.
- Enzymatisk debridering er et smertefuldt indgreb, som kræver tilstrækkelig analgesi og/eller anæstesi. Smertebehandling skal anvendes efter sædvanlig praksis for en omfattende udskiftning af bandagen. Den skal påbegyndes mindst 15 minutter før applikation af NexoBrid.
- Såret skal renses grundigt og det overfladiske keratinlag eller blærer fra sårområdet skal fjernes, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og forhindre, at sårskorpen fjernes af NexoBrid.
- Gaze vædet med en antibakteriel opløsning skal lægges i 2 timer.
- Alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler skal fjernes, før NexoBrid appliceres. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan reducere NexoBrids aktivitet ved at sænke virkningen.
- Det område sårskorpen skal fjernes fra, skal omgives med en steril adhæsiv barriere af paraffin-salve, ved at applicere det et par centimeter uden for behandlingsområdet (ved hjælp af en dispenser). Paraffinlaget må ikke komme i kontakt med det område, der skal behandles, så der undgås at dække sårskorpen, hvilket ville føre til, at sårskorpen ikke kommer i direkte kontakt med NexoBrid.
For at undgå mulig irritation af afskrabet hud ved utilsigtet kontakt med NexoBrid og mulig blødning fra sårlejet, bør akutte sårområder som lacerationer eller escharotomi indsnit beskyttes af et lag af en steril fedtsalve eller fedtholdig forbindelse (fx gazebind med vaseline). Lægemidlet bør anvendes med forsigtighed på områder med varicer for at forebygge erosion af venernes væg og risikoen for blødning.
- Steril isotonisk natriumchlorid-opløsning 9 mg/ml (0,9 %) skal stænkes på brandsåret. Såret skal holdes fugtigt i løbet af applikationsproceduren.

Forberedelse af NexoBrid gel (blanding af pulveret med gelen)

- NexoBrid pulver og gel er sterile. Aseptisk teknik skal anvendes, når NexoBrid pulver blandes med gelen. Pulveret må ikke indåndes. Det er nødvendigt at bære handsker og beskyttelsestøj samt briller, der beskytter øjnene, og et kirurgisk mundbind.
- Hætteglasset med NexoBrid pulver skal åbnes ved forsigtigt at trække aluminiumslåget af og fjerne gummiproppen.
- Inden flasken med gel åbnes, skal man sikre sig, at sikringsringen ikke er separeret fra låget på flasken før åbning. Hvis sikringsringen allerede var separeret fra låget før åbning, skal flasken med gel kasseres, og en ny flaske med gel anvendes.
- NexoBrid pulveret overføres dernæst til den tilhørende flaske med gel.
- NexoBrid pulver og gel skal blandes grundigt, indtil der opnås en ensartet, let beige til let brun opløsning. Dette kræver normalt, at NexoBrid pulver og gel blandes i 1 til 2 minutter.
- NexoBrid gel bør forberedes ved patientens seng.

Applikation af NexoBrid

- Området, der skal behandles, vædes ved at stænke sterilt saltvand på området, som er afgrænset med en klæbende barriere af fedtsalve.
- NexoBrid skal appliceres topikalt til brandsåret i løbet af 15 minutter efter blanding, med en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret skal dernæst dækkes med en steril, okkluderende bandage af film, der klæber til det sterile, klæbende barrieremateriale, der blev appliceret efter den ovenstående vejledning (se *Forberedelse af patient og sårområde*). NexoBrid gel skal fylde hele den okkluderende bandage, og der skal udvises særlig omhyggelighed, så der ikke er luft under denne okkluderende bandage. Et forsigtigt tryk på den okkluderende bandage på det område, der har kontakt med den klæbende barriere vil sikre, at den okkluderende film og den sterile klæbende barriere er klæbet sammen, og at NexoBrid er helt afgrænset til behandlingsområdet.
- Det bandagerede sår skal dækkes med en løs, tyk, luftig bandage, der holdes på plads med en forbinding.
- Bandagen skal blive på plads i 4 timer.

Fjernelse af NexoBrid

- Fjernelsen af NexoBrid er et smertefuldt indgreb, som kræver tilstrækkelig analgesi og/eller anæstesi.
- Passende analgetiske lægemidler skal administreres mindst 15 minutter før applikationen af NexoBrid.
- Efter 4 timers behandling med NexoBrid skal den okkluderende bandage fjernes med aseptiske teknikker.
- Den klæbende barriere skal fjernes med et sterilt, uskarpt instrument (f. eks. en tungespatel).
- Den opløste sårskorpe skal fjernes fra såret ved at tørre den bort med et sterilt uskarpt instrument.
- Såret skal tørres grundigt med et stort stykke sterilt gazebind eller en serviet, efterfulgt af sterilt gaze eller en serviet, der er blevet vædet med en steril isotonisk 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-opløsning. Det behandlede område skal gnides, indtil der fremkommer en lyserød overflade med blødningspunkter, eller hvidligt væv. Gnidningen vil ikke fjerne ikke-opløste sårskorper, der sidder fast i områder, hvor der stadig er sårskorper tilbage.
- En gaze vædet med en antibakteriel opløsning skal lægges i yderligere 2 timer.

Sårpleje efter débridement

- Det debriderede område skal straks dækkes med midlertidige eller permanente huderstatninger eller bandager, for at forhindre udtørring og/eller dannelse af pseudo-sårskorper og/eller infektion.
- Før der dækkes med permanent hud eller en midlertidig huderstatning på et frisk enzymatisk debrideret område, skal der appliceres en vædet våd-til-tør bandage.
- Før applikation af transplantaterne eller den primære bandage skal det debriderede sårleje rengøres og opfriskes, f.eks. ved at børste eller skrabe det, så bandagen kan klæbe fast.
- Sår med områder af fuld tykkelse og dybe forbrændinger skal gennemgå autotransplantation snarest muligt efter débridement med NexoBrid. Det bør også overvejes omhyggeligt at dække permanent med hud (f.eks. autotransplantation) på dybe sår af delvis tykkelse hurtigt efter débridement med NexoBrid.

Anbefalinger til sikker håndtering

Hvert hætteglas, hver gel eller rekonstitueret gel med NexoBrid må kun anvendes til en enkelt patient.

Der er rapporter om eksponering over for bromelain på arbejdspladsen, hvilket førte til sensibilisering. Sensibiliseringen kan have opstået på grund af indånding af bromelain-pulver. Allergiske reaktioner over for bromelain omfatter anafylaktiske reaktioner og andre akutte reaktioner med manifestationer som bronkospasme, angioødem, urticaria, mukosale reaktioner og mave-tarm-reaktioner. Når NexoBrid pulver blandes med gelen er en relevant håndtering nødvendig, herunder påføring af

handsker og beskyttelsestøj samt briller, der beskytter øjnene, og et kirurgisk mundbind. Pulveret må ikke indåndes.

Undgå utilsigtet øjeneksponering. Hvis der forekommer øjeneksponering, skylles de eksponerede øjne med rigelige mængder vand i mindst 15 minutter. Hvis der forekommer hudeksponering, skylles NexoBrid af med vand.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.