

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

NexoBrid 2 g duft og hlaup fyrir hlaup

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 2 g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni sem jafngilda 0,09 g/g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni eftir blöndun (eða 2 g/22 g af hlaupi).

Prótínkljúfar eru blanda af ensímum úr legg *Ananas comosus* (ananasjurt).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Duft og hlaup fyrir hlaup.

Duftið er beinhvítt eða ljósdrapplitað. Hlaupið er tært og litlaust.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

NexoBrid er ætlað til þess að fjarlægja brunaskorpu hjá fullorðnum með djúp hlutþykktar og fullþykktar brunasár.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

NexoBrid skal aðeins notað af þjálfuðu heilbrigðisstarfsfólki á sérhæfðum brunadeildum.

Skammtar

2 g NexoBrid duft í 20 g hlaupi er notaður á brunasár á svæði sem nemur 100 cm².

NexoBrid skal ekki nota á meira en sem nemur 15% heildarlíkamsyfirborðs (TBSA, *Total Body Surface Area*) (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli).

NexoBrid skal láta liggja á sárinu í 4 klst. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun NexoBrid á svæðum þar sem brunaskorpa var enn til staðar eftir fyrstu notkun.

Ekki er mælt með því að nota það öðru sinni né oftár.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun NexoBrid hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun NexoBrid hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum.

Aldraðir sjúklingar

Takmörkuð reynsla er af notkun NexoBrid hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára). Við mat á ávinningi/áhættu skal taka mið af hærri tíðni samhliða sjúkdóma og annarri lyfjameðferð hjá öldruðum. Ekki þarf að aðlaga skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun NexoBrid hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

NexoBrid er ekki ætlað til notkunar handa sjúklingum yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Til notkunar á húð.

Fyrir notkun þarf að blanda duftinu við hlaupið þannig að úr verði einsleitt hlaup.

NexoBrid skal nota á hreint og rakt sár sem laust er við keratín (blöðrur fjarlægðar).

Fjarlægja þarf lyf sem notuð eru staðbundið (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjod) af sárinu og hreinsa þarf sárið áður en NexoBrid er notað.

Sjá kafla 6.6 hvað varðar leiðbeiningar um blöndun NexoBrid hlaups.

Undirbúningur sjúklings og sárs

Sár sem nemur ekki meira en 15% heildarlíkamsyfirborðs má meðhöndla með NexoBrid (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli).

- Nota skal venjulegar aðferðir til verkjastillingar ef skipta þarf um mikið magn af líni; hefja skal slíkt minnst 15 mínútum fyrir notkun NexoBrid.
- Hreinsa skal sárið vandlega og fjarlægja keratínlagið af yfirborðinu eða blöðrur af sárinu, þar sem keratínið einangrar brunaskorpuna þannig að hún kemst ekki í beina snertingu við NexoBrid og kemur því í veg fyrir að NexoBrid geti fjarlægt brunaskorpuna.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladrepandi lausn í 2 klst.
- Fjarlægja þarf öll sýkladrepandi lyf til staðbundinnar notkunar áður en NexoBrid er notað. Leifar sýkladrepandi lyfja kunna að trufla virkni NexoBrid með því að draga úr verkun þess.
- Bera þarf sæft paraffín smyrslu sem límlag (adhesive barrier) utan um svæðið þar sem fjarlægja á brunaskorpuna, nokkra sentimetra umhverfis meðferðarsvæðið (með notkun skammtara). Paraffínlagið má ekki komast í snertingu við meðferðarsvæðið, því ef það er lagt yfir brunaskorpuna einangrar það hana þannig að hún kemst ekki í beina snertingu við NexoBrid. Til þess að koma í veg fyrir hugsanlega ertingu á skaddaðri húð með snertingu við NexoBrid fyrir slysi, og hugsanlega blæðingu úr sárbeði, skal verja sárasvæði eins og sundurtætt sár eða skurðsár þar sem brunaskorpa hefur verið fjarlægð með lagi af sæfðu feitu smyrslu eða feitum sáraumbúðum (t.d. vaselíngrisju).
- Úða þarf sæfðri, jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn á brunasárið. Halda þarf sárinu röku meðan lyfið er borið á.

Notkun NexoBrid

- Innan 15 mínútna eftir blöndun þarf að bera NexoBrid staðbundið á rakt brunasárið í 1,5 til 3 millimetra þykku lagi.
- Síðan þarf að hylja sárið með sæfðu líni með loftþéttri filmu sem límist við sæfða límlagið sem borið var á samkvæmt ofangreindum leiðbeiningum (sjá *Undirbúningur sjúklings og sárs*). NexoBrid hlaupið þarf að fylla loftþétta línið alveg og gæta skal þess vandlega að ekkert loft sé til staðar undir loftþétta líninu. Með því að þrýsta varlega á loftþétta línið á þeim stöðum sem það snertir límlagið má tryggja að loftþétta filman festist við sæfða límlagið og að NexoBrid tolli fullkomlega á meðferðarsvæðinu.
- Hylja þarf umbúið sárið með lausu, þykku og mjúku líni sem haldið er á sínum stað með sárabindi.

- Línið þarf að vera á sínum stað í 4 klst.

NexoBrid fjarlægt

- Gefa þarf viðeigandi lyf til að fyrirbyggja verki.
- Eftir 4 klst. meðferð með NexoBrid skal fjarlægja loftþétta línið með smitgát.
- Fjarlægja þarf límlagið með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum (t.d. tunguspaða).
- Fjarlægja þarf uppleystu brunaskorpuna af sárinu með því að strjúka hana burt með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum.
- Strjúka þarf sárið vandlega, fyrst með stórri og þurri, sæfðri grisju eða þurrku og síðan með sæfðri grisju eða þurrku sem vætt hefur verið með sæfðri jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Nudda þarf meðferðarsvæðið þar til bleikleitt yfirborð með smáblæðingum eða hvítum vef kemur í ljós. Nudd losar ekki viðloðandi óuppleysta brunaskorpu á svæðum þar sem brunaskorpa er enn til staðar.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladrepani lausn í 2 klst. í viðbót.

Umönnun sára eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður

- Þekja skal svæðið strax með tímabundnu eða varanlegu húðlíki eða umbúðum til að koma í veg fyrir ofþornun og/eða myndun brunaskorpu og/eða sýkingu.
- Áður en húðin er hulin á varanlegan hátt eða tímabundið húðlíki er látið yfir svæði þar sem nýbúið er að fjarlægja lífvana vef með ensíumum skal leggja á rennblautt lín sem þornar sjálfkrafa.
- Áður en ágræðsla er hafin eða bráðabirgða umbúðir settar á skal hreinsa og endurglæða opið sárið t.d. með því að bursta eða skrapa til að línið tolli við.
- Fullþykktar og djúp brunasár skulu fá eigin húðflutning strax eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður með NexoBrid. Íhuga skal vandlega að láta varanlega húðþekju (t.d. eigin húðflutning) á hlutþykktar brunasár strax eftir að hreinsað hefur verið með NexoBrid. Sjá kafla 4.4.

Hvert NexoBrid hettuglas, hlaup eða blandað hlaup skal aðeins nota á einn sjúkling.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, fyrir ananasi eða papaíni (sjá einnig kafla 4.4), eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þykkni prótínkljúfa auðgaðra með brómelaíni frásogast út í blóðrásina um sárasvæði (sjá kafla 5.2).

Ekki er mælt með notkun NexoBrid við:

- djúpum brunasárum þar sem aðskotahlutir (t.d. ígræði, gangráðar og æðatengi) og/eða líffæri (t.d. stærri æðar, augu) sjást eða kunna að koma fram við hreinsun sára.
- brunasárum af völdum kemískra efna.
- sárum menguð af geislavirkum efnum og öðrum hættulegum efnum til að koma í veg fyrir ófyrirsjáanleg viðbrögð vegna lyfsins og aukna hættu á að dreifa hættulegu efni.

Notkun hjá sjúklingum með hjarta- og lungnasjúkdóma eða lungnasjúkdóma

NexoBrid skal nota með varúð hjá sjúklingum með hjarta- og lungnasjúkdóma eða lungnasjúkdóma, þ.m.t. bruna í lungum eða ef grunur er um slíkt.

Fylgja skal almennum meginreglum um rétta umönnun brunasára við notkun NexoBrid. Þá skal meðal annars hylja viðkomandi vef á réttan hátt.

Brunasár sem takmörkuð eða engin reynsla liggur fyrir um

Engin reynsla liggur fyrir varðandi notkun NexoBrid við:

- brunasárum á spangarsvæði og kynfærum.
- sárum af völdum rafmagns.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun NexoBrid á brunasár á andliti.

Nota skal NexoBrid með varúð hjá slíkum sjúklingum. Verja skal augu vandlega við meðhöndlun brunasárs á andliti með því að nota vaselínsmyrslu sem límlag (adhesive barrier petroleum ointment).

Takmarkaðar lyfjahvarfarafræðilegar upplýsingar eru fyrir hendi hjá sjúklingum með TBSA yfir 15%. Af öryggisástæðum (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli) ætti ekki að nota NexoBrid á meira en 15% af heildarlíkamsyfirborði (TBSA).

Forvarnir gegn fylgikvillum sára

Við rannsóknir á NexoBrid var sárum með sýnilegum leifum af húð leyft að gróa af sjálfsdádum með þekjuvefsmýndun. Í allmörgum tilvikum náðist ekki nægur bati og þurfti húðflutning síðar, sem tafði verulega fyrir því að sárið lokaðist og þar með jókst hættan á fylgikvillum. Þess vegna ætti að framkvæmda eigin húðflutning sem fyrst á fullþykktarsár og djúp brunasár eftir hreinsun á lífvana vef með NexoBrid (sjá kafla 5.1 um niðurstöður rannsókna). Íhuga skal líka vandlega að nota varanlega húðþekju (t.d. eigin húðflutning) á hlutþykktarsár fljótlega eftir hreinsun með NexoBrid. Sjá einnig kafla 4.2 og 4.8.

Rétt eins og þegar lífvana vefur hefur verið fjarlægður með skurðaðgerð, skal hylja svæðið þar sem vefur hefur verið fjarlægður strax með tímabundnu eða varanlegu húðlíki eða líni til þess að koma í veg fyrir að húðin þorni og/eða myndun húðar sem líkist brunaskorpu (pseudoeschar) og/eða sýkingu. Þegar húðin á svæði þar sem nýbúið er að fjarlægja lífvana vef með ensímum er hulin á varanlegan hátt (t.d. eigin húðflutningi) eða með tímabundinni húðþekju (t.d. húð frá öðrum) skal gæta þess vandlega að hreinsa og endurglæða svæðið þar sem vefurinn hefur verið fjarlægður, t.d. með því að burstu eða skraba, til þess að línið tolli vel.

Augnvernd

Forðast skal beina snertingu við augu. Ef hætta er á snertingu við augu skal hlífa augum sjúklings með feitu augnsmyrslu.

Ef efnið kemst í augu skal skola augun með miklu magni af vatni a.m.k. í 15 mínútur.

Ofnæmisviðbrögð, útsetning á húð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi (með einkennum svo sem útbrotum, húðroða, lágþrýstingi, hraðtakti) hjá sjúklingum sem gangast undir brottám á lífvana vef með NexoBrid.

Í heimildum er tilkynnt um ofnæmisviðbrögð gagnvart bromelaíni (svo sem bráðaofnæmisviðbrögð og önnur tafarlausa viðbrögð með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi). Að auki hefur verið tilkynnt um síðkomin ofnæmisviðbrögð í húð (varabólgu) eftir langtímaútsetningu á húð (munnskól) og grun um næmingu í kjölfar inntöku og í kjölfar endurtekinnar útsetningar með innöndun við dagleg störf.

Íhuga skal möguleikann á því að NexoBrid (sem inniheldur prótín) valdi næmingu þegar sjúklingar fá aftur lyf sem innihalda bromelaín síðar á lífsleiðinni. Ekki er hægt að mæla með notkun NexoBrid á brunasár í annað sinn.

Ef NexoBrid berst á húð skal skola það af með vatni til þess að draga úr líkindum á húðnæmingu (sjá kafla 6.6)

Víxlnæmi

Í heimildum hefur verið tilkynnt um víxlnæmi bromelaíns við papaín, latex prótín (þekkt sem latex-ávaxtaheilkenni), býflugnaeitur og ólífutrésfrjókorn.

Blóðstorkukvilli

Ekki er vitað hvort notkun NexoBrid hefur einhver klínískt marktæk áhrif á blóðstorknun. Fræðigreinar hafa fjallað um að eftir inntöku brómelaíns hafi hjartsláttur orðið hraðari (þ.m.t. hraðsláttur), dregið hafi úr blóðflögsamloðun og dregið hafi úr fíbrínógeni í blóðvökva og hófleg aukning orðið á tromboplastín- og prótrombín tíma.

Upplýsingar fengnar *in vitro* og úr rannsóknum á dýrum gefa til kynna að bromelaín geti einnig örvað fíbrínsundrun. Við klíníska þróun NexoBrid kom ekkert fram sem benti til aukinnar hættu á blæðingu eða blæðingar á staðnum þar sem lífvana vefur var fjarlægður.

Sýna skal aðgát ef NexoBrid er notað á sjúklinga með óeðlilega blóðstorknun, of fáar blóðflögur og aukna hættu á blæðingu af öðrum ástæðum, t.d. með ætisár og blóðsýkingu.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum varðandi hugsanleg merki um storkutruflanir.

Eftirlit

Auk vanabundins eftirlits með brunasjúklingum (t.d. lífsmörk, vökvamagn/vatn/blóðsölt, heildarblóðhagur, albúmín í sermi og ensímgildi í lifur) skal hafa eftirlit með eftirfarandi hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með NexoBrid:

- Hækkun líkamshita.
- Merki um staðbundna og allsherjar bólgu- og sýkingar.
- Ástand sem kunnir að koma hraðar fram eða versna vegna forlyfjagjafar til verkjastillingar (t.d. þaninn kviður, ógleði og hætta á skyndilegum uppköstum, hægðatregða) eða sýklalyfjagjafar til forvarnar (t.d. niðurgangur).
- Merki um staðbundin og almenn ofnæmisviðbrögð.
- Hugsanleg áhrif á blóðstorknun (sjá ofar).

Sýkladrepandi lyf til staðbundinnar notkunar fjarlægð áður en NexoBrid er notað

Öll sýkladrepandi lyf til staðbundinnar notkunar skulu fjarlægð áður en NexoBrid er notað. Leifar sýkladrepandi lyfja kunna að trufla virkni NexoBrid með því að draga úr verkun þess.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við NexoBrid.

Tilkynnt hefur verið um að dregið hafi úr samloðun blóðflagna og fíbrínógeni í blóðvökva og að tromboplastín- og trombótími hafi aukist nokkuð, hugsanlega fyrir tilstilli inntöku brómelaíns. Upplýsingar fengnar *in vitro* og í dýrarrannsóknum gefa til kynna að brómelaín geti einnig stuðlað að fíbrínsundrun. Því er mælt með því að gæta varúðar og fylgjast með samhliða ávísun lyfja sem hafa áhrif á blóðstorknun. Sjá einnig kafla 4.4.

Við frásög er NexoBrid hemill sýtókróms P 450 2C8 (CYP2C8) og P450 2C9 (CYP2C9). Þetta skal hafa í huga ef NexoBrid er gefið sjúklingum sem fá CYP2C8 hvarfefni (svo sem amíóðarón, amodiaquine, klórókín, flúvastatín, paklítaxel, píóglítazón, repaglíníð, rósíglítazón, sorafenib og torasemíð) og CYP2C9 hvarfefni (þ.m.t. íbúprófen, tólbútamíð, glípízíð, lósartan, celecoxib, warfarín og fenýtoín).

Staðbundin notkun bakteríueyðandi lyfja (t.d. silfur sulfadíasín eða joðlausn) getur dregið úr virkni NexoBrid (sjá kafla 4.4).

Brómelaín kann að auka virkni flúorúrasíls og vinkristíns. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukningar á eiturveknum.

Brómelaín kann að auka blóðþrýstingslækkandi áhrif ACE hemla og valda þar með meiri lækkun blóðþrýstings en reiknað var með. Fylgjast skal með blóðþrýstingi hjá sjúklingum sem fá ACE hemla.

Brómelaín kann að auka svefnhöfða af völdum tiltekinna lyfja (t.d. benzodíazepína, barbitúrata, fíkniefna og geðdeyfðarlyfja). Þetta skal taka með í reikninginn við skömmtun slíkra lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun NexoBrid á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að meta nægilega getu NexoBrid til þess að trufla þroska fósturvísis/fósturs (sjá kafla 5.3).

Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á örugga notkun NexoBrid á meðgöngu er NexoBrid ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort þykkni prótínkljúfa auðgaðra með brómelaíni eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf í að minnsta kosti 4 daga frá því að notkun NexoBrid hefst.

Frjósemi

Engar rannsóknir voru framkvæmdar til þess að meta áhrif NexoBrid á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismynstri

Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um við notkun NexoBrid voru staðbundinn verkur og skammvinnur sótthiti/ofhiti. Tilkynnt var um verk hjá 3,6% sjúklinga, og sótthita/ofhita hjá 19,1% sjúklinga þegar NexoBrid var notað sem hluti af meðferð með venjulegri fyrirbyggjandi verkjastillingu, þegar skipt er um mikið magn líns hjá brunasjúklingum sem og sýklahreinsun meðferðarsvæðis fyrir og eftir að NexoBrid er notað (sjá kafla 4.2). Tíðni verkja og sótthita/ofhita var hærri án þessara fyrirbyggjandi ráðstafana (sjá hér að neðan).

Listi yfir aukaverkanir

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniheitin sem notuð eru hér að neðan:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tíðni aukaverkana sem fram koma hér á eftir endurspeglar notkun NexoBrid til þess að fjarlægja brunaskorpu af djúpum hlutþykktar eða fullþykktar brunasárum sem hluta af staðbundinni meðferð þar

sem stuðst er við sýkladrepani forvörn, við ráðlagða verkjastillingu og þegar sárið er hulið í 4 klst. eftir notkun NexoBrid með loftþéttu líni til að halda NexoBrid á sárinu.

Stjarnan (*) gefur til kynna að frekari upplýsingar um viðkomandi aukaverkun sé að finna í kjölfar lista yfir aukaverkanir.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Algengar: Sýking í sári

Húð og undirhúð

Algengar: Fylgikvillar sára*

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Sótthiti/ofhiti*

Algengar: Staðbundinn verkur*

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sótthiti/ofhiti

Í rannsóknnum þar sem vætt er með viðtekinni sýklavörn við meðferðarsvæðið fyrir og eftir notkun NexoBrid (sjá kafla 4.2) var tilkynnt um sótthita eða ofhita hjá 19,1% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid og hjá 15,8% sjúklinga í samanburðarhópi sem fengu staðlaða umönnun. Hjá NexoBrid hópnnum var tilvikið metið sem vægt, í meðallagi og alvarlegt hjá 9,1%, 9,1% og 0% sjúklinga í þeirri röð.

Í rannsóknnum þar sem ekki var vætt með sýklavörn var tilkynnt um sótthita eða ofhita hjá 35,6% þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid samanborið við 18,6% í samanburðarhópnnum. Í NexoBrid hópnnum var tilvikið metið sem vægt, í meðallagi eða alvarlegt hjá 30,0%, 5,6% og 1,1% sjúklinga í þeirri röð.

Verkur

Í rannsóknnum þar sem NexoBrid meðferð fól í sér að mælt var með fyrirbyggjandi verkjastillingu eins og venja er þegar skipt er um mikið magn af líni hjá brunasjúklingum (sjá kafla 4.2) var tilkynnt um staðbundinn verk hjá 3,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid og hjá 4,0% sjúklinga í samanburðarhópi sem fengu staðlaða umönnun. Í NexoBrid hópnnum var tilvikið metið sem vægt, í meðallagi eða alvarlegt hjá 0,9%, 0,9% og 1,8% sjúklinga í þeirri röð.

Í rannsóknnum þar sem verkjastillingu var beitt hjá sjúklingum í NexoBrid meðferð eftir þörfum var tilkynnt um staðbundinn verk hjá 23,3% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid og 11,4% hjá samanburðarhópnnum. Í NexoBrid hópnnum var tilvikið metið sem vægt, í meðallagi eða alvarlegt hjá 6,7%, 7,8% og 8,9% sjúklinga í þeirri röð.

Fylgikvillar sárs

Í 2. og 3. fasa klínískum rannsóknnum var oftast tilkynnt um tiltekna fylgikvilla sára hjá hópnnum sem fékk NexoBrid en hjá hópnnum sem fékk meðferð samkvæmt staðlaðri umönnun (SOC, *Standard Of Care*) viðkomandi rannsóknasetra. Slík atvik voru meðal annars eftirfarandi: Dýpkun eða þornun (niðurbrot) sárs hjá 5 sjúklingum (2,4%) með NexoBrid og 0 með staðlaðri umönnun, auk höfnunar græðlings (að hluta til) hjá 6 sjúklingum (2,9%) með NexoBrid og 2 (1,6%) með staðlaðri umönnun (sjá kafla 4.4).

Almennar sýkingar

Í 2. og 3. fasa klínískum rannsóknnum var oftast tilkynnt um almennar sýkingar (ótengdar sárum, t.d. þvagfærasýkingar, veirusýkingar) hjá hópnnum sem fékk NexoBrid (0,147 tilvik á sjúkling) en hjá hópnnum sem fékk meðferð samkvæmt staðlaðri umönnun (0,079 tilvik á sjúkling).

Börn

Aðeins takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum. Út frá þeim upplýsingum er gert ráð fyrir að heildaröryggismynstur hjá börnum 4 ára og eldri og hjá unglingum sé svipað og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Meðferð með þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni sem blandaðir eru í hlutfallinu duft:hlaup 1:5 (0,16 g á g af blönduðu hlaupi) hjá sjúklingum með djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár í klínískri rannsókn, skilaði nokkuð svipuðum öryggisupplýsingum og hvað varðar þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni blandaða í hlutfallinu duft:hlaup 1:10 (0,09 g á 1 g af blönduðu hlaupi).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til meðferðar á sárum, próteinsundrandi ensím;
ATC-flokkur: D03BA03.

Þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni er efni til þess að fjarlægja lífvana vef sem notað er á staðbundinn hátt til þess að fjarlægja brunaskorpu úr djúpum hlutþykktar og fullþykktar brunasárum.

Verkunarháttur

Ensímablandan í NexoBrid leysir upp brunaskorpu á brunasárum. Ekki hefur verið unnt að skera úr um hvaða tilteknu efnishlutar valda þessu. Megininnihaldsefnið er brómelaín sem unnið er úr ananaslegg.

Verkun

Alls fengu 362 sjúklingar meðferð með þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni í klínískri rannsókn.

Verkun NexoBrid hjá mönnum var metin samanborið við staðlaða umönnun í slembiraðaðri, fjölsetra, fjölþjóðlegri, opinni, 3. fasa staðfestingarrannsókn á sjúklingum sem lagðir voru inn á sjúkrahús með djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem nemur 5 til 30% af heildarlíkamsyfirborði (TBSA), þegar brunasár voru ekki meira en 30% af heildarlíkamsyfirborði í heild.

NexoBrid (2 g/100 cm², sem jafngildir 0,02 g/cm²) var notað eins og lýst er í kafla 4.2.

Stöðluð umönnun fól í sér brotnám með skurðaðgerð til að byrja með og/eða fjarlægingu lífvana vefjar án skurðaðgerðar með staðbundnum lyfjum til þess að stuðla að grotnun og sjálfmeltu brunaskorpu í samræmi við hefðbundnar starfsvenjur á hverju rannsóknarsetri.

Einstaklingar í hópnum sem fékk NexoBrid voru á aldrinum 4,4 til 55,7 ára. Einstaklingar í hópnum sem fékk staðlaða umönnun voru á aldrinum 5,1 til 55,7 ára.

Metin voru áhrif þess að fjarlægja brunaskorpu með því að ákvarða hlutfall sárasvæðis sem var eftir með brunaskorpu sem þurfti að fjarlægja með skurðaðgerð eða húðslípun og hlutfall slíkra sára þar sem þurfti slíka skurðaðgerð.

Áhrifin á tímasetningu brotnáms brunaskorpu voru metin hjá sjúklingum þar sem vel tókst að fjarlægja brunaskorpu (þar sem minnst 90% brunaskorpu var fjarlægð af öllum sárum sjúklings í heild) með því að ákvarða tíma frá áverka og frá upplýstu samþykki þar til fjarlæging hafði heppnast.

Aðrir megin endapunktur til að greina áhrif voru:

- hundraðshlutfall djúpra hlutþykktarsára þar sem þörf var á brotnámi með skurðaðgerð eða húðslípun, og
- hundraðshlutfall djúpra hlutþykktar sára sem fengu eigin húðgræðling.

Aðeins er hægt að meta þennan endapunkt þegar um var að ræða djúp hlutþykktar brunasár án svæða með fullþykktar brunasárum þar sem ávallt er þörf á græðlingi þegar um er að ræða fullþykktar brunasár.

Hér á eftir má sjá yfirlit yfi áhrif úr þessari rannsókn hvað varðar alla aldurshópa til samans auk greiningar á undirhóp barna og unglinga.

	NexoBrid	Stöðluð umönnun	p-gildi
Djúp hlutþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	106	88	
% sára sem krefjast skurðaðferðar	15,1%	62,5%	<0,0001
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	5,5% ± 4,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Djúp hlutþykktar brunasár grædd með eigin húðgræðlingi*			
Fjöldi sára	106	88	
% sára sem grædd eru með eigin húðgræðlingi	17,9%	34,1%	0,0099
% sárasvæða sem grædd eru með eigin húðgræðlingi (miðgildi ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	163	170	
% sára sem krefjast skurðaðgerðar	24,5%	70,0%	<0,0001
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tími fram að algjörri lokun sárs (tími frá ICF**)			
Fjöldi sjúklinga ²	70	78	
Dagar fram að lokun síðasta sárs (miðgildi ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tími þar til fjarlæging brunaskorpu heppnaðist			
Fjöldi sjúklinga	67	73	
Dagar (miðgildi ± SD) frá áverka	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dagar (miðgildi ± SD) frá samþykki	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001

Sjúklingar þar sem ekki var tilkynnt um að heppnast hefði að fjarlægja brunaskorpu	7	8	
--	---	---	--

¹ Mælt við fyrstu lotu ef skurðaðgerðarlotur voru fleiri en ein.

² Allir slembiraðaðir sjúklingar með fyrirbyggjandi upplýsingar hvað varðar algjöra lokun sára.

* Aðeins er hægt að meta endapunkt fyrir hlutþykktar sár án fullþykktar svæða vegna þess að alltaf þarf græðling við fullþykktarbruna.

** Eyðublað um upplýst samþykki

Eftirfarandi tafla sýnir niðurstöður þegar um er að ræða blönduð sár. Gæta skal varúðar við túlkun samanburðar á blönduðum sárum þar sem hann byggir á hópum sem ekki eru að fullu slembivaldir og blönduðu sárin þar sem notuð var meðferð með NexoBrid á voru á heildina litið stærri og með stærra fullþykktarsvæði.

Blönduð sár (með hlutþykktar- og fullþykktarsvæði) sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)

	NexoBrid (Fjöldi sára)	Stöðluð umönnun (Fjöldi sára)
% sára sem krefjast skurðaðferðar	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Blönduð sár (með hlutþykktar- og fullþykktarsvæði) með eigin húðgræðlingi

	NexoBrid (Fjöldi sára)	Stöðluð umönnun (Fjöldi sára)
Allir eiginleikar blandaðra sára við grunnlínu	48 sár	60 sár
Stærð: % miðgildi TBSA	7,43	6,33
Dýpt:		
Yfirborðs (% TBSA)	0,67	0,92
DPT (% TBSA)	3,85	3,13
FT (% TBSA)	2,90	2,29
Tíðni með eigin húðgræðlingi	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% sárasvæðis með eigin húðgræðlingi	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Eftirfarandi tafla sýnir hve langan tíma tekur að sár lokist frá upphafi hreinsunar á lífvana vef.*

Gerð sárs	NexoBrid	SOC (stöðluð umönnun)
	Dagar (meðaltal ± staðalfrávik) (Fjöldi sára)	Dagar (meðaltal ± staðalfrávik) (Fjöldi sára)
Öll sár (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Sár án eigin húðgræðlings (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Sár með eigin húðgræðlingi (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Djúp hlutþykktarsár	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Fullþykktarsár	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Blönduð sár (djúp hlutþykktar og fullþykktar)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Blönduð sár án eigin húðgræðlings	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Blönduð sár með eigin húðgræðlingi	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Gæta skal varúðar við túlkun samanburðarins þar sem hann byggir á hópum sem ekki eru að fullu slembivaldir.

¹ ITT (Intent To Treat population=Hópur þeirra sem ætlunin er að meðhöndla): Allir slembiraðaðir sjúklingar

Tímalengd sem fer í að sár lokist fer eftir verklagi læknisins þar sem tilraun til að lágmarka húðflutning og láta sár gróa af sjálfdáðum þar sem enn er húð, getur lengt tímann að fyrstu eigin ígræðslu (tími að ígræðslu): NexoBrid: 14,7 dagar sbr. SOC: 5,9 dagar) og þar af leiðandi lengist tíminn sem tekur að loka sárinu.

Börn

Hér fyrri neðan er samantekt upplýsinga úr þessari rannsókn um virkni hjá undirhópi barna og unglunga. Tiltækar upplýsingar eru takmarkaðar og ekki ætti að nota NexoBrid hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

	NexoBrid	Stöðluð umönnun	p-gildi
Djúp hlutþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	23	22	
% sára sem krefjast skurðaðferðar	21,7%	68,2%	0,0017
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Djúp hlutþykktar brunasár grædd með eigin húðflutningi*			
Fjöldi sára	23	22	
% sára sem grædd eru með eigin húðflutningi	21,7%	31,8%	0,4447

% sárasvæða sem grædd eru með eigin húðflutningi (miðgildi ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	29	41	
% sára sem krefjast skurðaðgerðar	20,7%	78%	<0,0001
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Tími fram að algjörri lokun sárs (tími frá ICF**)			
Fjöldi sjúklinga ²	14	15	
Dagar fram að lokun síðasta sárs (miðgildi ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tími þar til fjarlæging brunaskorpu heppnaðist			
Fjöldi sjúklinga	14	15	
Dagar (miðgildi ± SD) frá áverka	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dagar (miðgildi ± SD) frá samþykki	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Sjúklingar þar sem ekki var tilkynnt um að heppnast hefði að fjarlægja brunaskorpu	0	1	

¹ Mælt við fyrstu lotu ef skurðaðgerðarlotur voru fleiri en ein.

² Allir slembiraðaðir sjúklingar með fyrirliggjandi upplýsingar hvað varðar algjöra lokun sára.

* Aðeins er hægt að meta endapunkt fyrir hlutþykktar sár án fullþykktar svæða vegna þess að alltaf þarf húðflutning við fullþykktarbruna.

** Eyðublað um upplýst samþykki

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á NexoBrid hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við brunasárum utan á líkama (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Frásög inn í blóðrásina um brunasár, C_{max} , T_{max} , AUC, og $t_{1/2}$ brómelaíns úr NexoBrid voru rannsökuð hjá 16 brunasjúklingum með hlutþykktar (miðlungsdjúpt og djúpt í húð) brunasár. Meðaltal TBSA var 10%. 60% af meðhöndluðu sárasvæði voru hlutþykktar og fullþykktar sár. NexoBrid var notað einu sinni á brunasár í skömmtum sem nemur 2 g NexoBrid dufti/20 g hlaupi/100 cm² húðar.

Sermisstyrkur NexoBrid var ákvarðaður með ECLIA prófi með umbreyttri samlokuaðferð (*modified sandwich electrochemiluminescence immunoassay*).

Þeir skammtar sem alls voru notaðir voru á bilinu 5 til 30 g af þykki prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni í formi NexoBrid. Hjá 4 sjúklingum sem fengu 5, 9, 12 og 17 g skammta, í þessari röð, varð vart við merki um mun meira frásög inn í líkamann.

C_{max} reyndist 6.020 ± 5.020 ng/ml (miðgildi ± SD) hjá þessum hópi 15 sjúklinga og var á bilinu 888 til 15.700 ng/ml. Hjá sjúklingunum 4 sem sýndu merki um meira frásög var skammtastaðlað C_{max} á bilinu 788-900 ng/ml á gramm af NexoBrid. Hjá hinum sjúklingunum var skammtastaðlað C_{max} á bilinu 141-523 ng/ml á gramm af NexoBrid.

C_{max} sem nemur 40 µg/ml getur komið fram hjá mönnum sem er gefið NexoBrid samkvæmt leyfisaðstæðum, þegar tekið er tillit til þess að lyfjahvörf hafa aðeins verið metin hjá sjúklingum sem eru aðallega með yfirborðsbrunasár og fá þess vegna hálfan hámarksskammt.

AUC gildi frá lyfjagjöf og þar til 48 klst. eftir lyfjagjöf (AUC_{last}) reyndist 43.400 ± 46.100 ngh/ml (miðgildi \pm SD) hjá þessum hópi 15 sjúklinga og var á bilinu 4.560-167.000 ngh/ml. Hjá sjúklingunum sem sýndu merki um meira frásog var skammtastaðlað (á gramm af NexoBrid) AUC_{last} á bilinu 4.500-9.820 ngh/ml á gramm af NexoBrid. Hjá hinum sjúklingunum var skammtastaðlað AUC_{last} á bilinu 887-3930 ngh/ml á gramm af NexoBrid.

Niðurstöður varðandi C_{max} og AUC_{last} benda til þess að kerfisbundið frásog sé bæði háð þeim skammti NexoBrid sem notaður er (í hlutfalli við það sársvæði sem borið er á) og öðrum þáttum sem tengjast hverjum sjúklingi sérstaklega.

T_{max} hjá 10 af sjúklingunum 15 var 2 klst. og hjá 5 sjúklingum var T_{max} 4 klst.

Dreifing

Samkvæmt því sem fram hefur komið í heimildum binst u.þ.b. 50% brómelaíns andpróteosunum α 2-makrógóbulíni og α 1-andkýmótrypsíni í blóðvökva manna.

Brotthvarf:

Helmingunartími (skilgreindur samkvæmt upplýsingum fengnum 16 til 48 klst. eftir skömmtun hjá 12 sjúklingum) var $11,7 \pm 3,5$ klst. (miðgildi \pm SD), á bilinu 8,5 til 19,9 klst.

Börn

Lyfjahvarfabreytur og vægi frásogs hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

NexoBrid þoldist vel þegar það var notað á heilbrigða húð dvergsvína en olli verulegri ertingu og verkjum þegar það var notað á skemmda (skaddaða) húð.

Stakt innrennsli í bláæð með lausn sem búin var til með NexoBrid dufti þoldist vel hjá dvergsvínunum í allt að 12 mg/kg (og ná þannig 2,5 sinnum hærri gildum í blóðvökva en hjá mönnum eftir að hafa fengið ráðlagðan klínískan skammt við 15% TBSA) en hærri skammtar ollu greinilegum eiturverkunum og blæðingu í ýmsum vefjum. Endurteknar inndælingar í bláæð með skömmtum allt að 12 mg/kg þriðja hvern dag þoldust vel fram yfir fyrstu þrjár inndælingar en vart varð við alvarleg klínísk merki um eiturverkanir (t.d. blæðingar í nokkrum líffærum) við inndælingarnar þrjár sem á eftir fylgdu. Slík áhrif sáust enn eftir 2 vikna afturbatátímabil. Rannsóknir á fósturvísu- og fósturþroska hjá rottum og kaninum sýndu ekki fram á nein merki um óbeinar eða beinar eiturverkanir á þroska fósturvísu/fóstur þegar NexoBrid var gefið í bláæð. Hins vegar reyndist útsetning móður mun minni en mest var tilkynnt um við klínískar aðstæður (10–500 sinnum minni en AUC hjá mönnum, 3–50 sinnum minni en C_{max} hjá mönnum). Þar sem NexoBrid þoldist ekki vel hjá móður er ekki talið að þessar rannsóknir skipti máli hvað varðar áhættumat hjá mönnum. NexoBrid sýndi ekki fram á neinar eiturverkanir á erfðafni í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

NexoBrid duft

Ammóníumsúlfat

Ediksýra

Hlaup

Karbómer 980

Vatnsfrítt tvínatríumfosfat

Natríumhýdroxíð

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Fjarlægja þarf lyf sem notuð eru staðbundið (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjoð) af sárinu og hreinsa þarf sárið áður en NexoBrid er notað. Leifar sýkladrepani lyfja kunna að trufla virkni NexoBrid með því að draga úr verkun þess.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði og þar sem ensímavirkni lyfsins losnar smátt og smátt eftir blöndun skal nota blandað lyfið tafarlaust eftir blöndun (innan 15 mínútna).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Geymið í uppréttri stöðu til þess að hlaupið haldist á botni glassins og í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

2 g duft í hettuglasi (gler af gerð II) sem innsiglað er með gúmmítappa (brómóbútýl) og lokað með loki (ál), og 20 g hlaup í glasi (bórsílikat, gler af gerð I), sem er innsiglað og lokað með gúmmítappa og skrufloki (pólýprópýlen).

Pakkning með 1 hettuglasi með dufti og 1 glasi með hlaupi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tilkynnt hefur verið um að einstaklingar sem meðhöndla brómelaín við vinnu sína geti orðið fyrir næmingu. Næming getur hafa komið til vegna innöndunar brómelaíndufts. Ofnæmisviðbrögð gagnvart brómelaíni eru meðal annars bráðaofnæmisviðbrögð og önnur viðbrögð sem koma fram undireins með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi. Þetta ber að hafa í huga þegar NexoBrid duftinu er blandað við hlaupið. Sjá einnig kafla 4.4.

Forðast þarf snertingu við augu fyrir slysi. Ef efni kemst í augu þarf að skola augun með miklu magni af vatni í minnst 15 mínútur. Ef NexoBrid kemst í snertingu við húð þarf að skola það af með vatni.

Blöndun NexoBrid hlaups (dufti blandað við hlaup)

- NexoBrid duftið og hlaupið eru sæfð. Blanda þarf duftinu við hlaupið með smitgát.
- Opna þarf hettuglasið með duftinu með því að rífa állokið varlega af og fjarlægja gúmmítappann.
- Þegar glasið með hlaupinu er opnað þarf að ganga úr skugga um að innsiglihringurinn sé rétt að losna af loki glassins. Ef innsiglihringurinn hefur þegar losnað af lokinu fyrir opnun verður að flegja glasinu og nota annað glas með hlaupi.
- Duftið er síðan fluttur yfir í viðeigandi glas með hlaupi.
- Blanda þarf duftinu og hlaupinu vandlega saman þannig að þau verði að einsleitri, örlítið drapplitri eða örlítið brúnni blöndu. Til þess þarf venjulega að blanda duftinum og hlaupinu saman í 1 til 2 mínútur.
- Blanda skal hlaupið við rúm sjúklings.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 desember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. nóvember 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

NexoBrid 5 g duft og hlaup fyrir hlaup

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 5 g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni sem jafngilda 0,09 g/g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni eftir blöndun (eða 5 g/55 g af hlaupi).

Prótínkljúfar eru blanda af ensímum úr legg *Ananas comosus* (anasajurt).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Duft og hlaup fyrir hlaup.

Duftið er beinhvítt eða ljósdrapplitað. Hlaupið er tært og litlaust.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

NexoBrid er ætlað til þess að fjarlægja brunaskorpu hjá fullorðnum með djúp hlutþykktar og fullþykktar brunasár.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

NexoBrid skal aðeins notað af þjálfuðu heilbrigðisstarfsfólki á sérhæfðum brunadeildum.

Skammtar

5 g NexoBrid duft í 50 g hlaupi er notaður á brunasár á svæði sem nemur 250 cm².

NexoBrid skal ekki nota á meira en sem nemur 15% heildarlíkamsyfirborðs (TBSA, *Total Body Surface Area*) (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli).

NexoBrid skal láta liggja á sárinu í 4 klst. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun NexoBrid á svæðum þar sem brunaskorpa var enn til staðar eftir fyrstu notkun.

Ekki er mælt með því að nota það öðru sinni né oftar.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun NexoBrid hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun NexoBrid hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum.

Aldraðir sjúklingar

Takmörkuð reynsla er af notkun NexoBrid hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára). Við mat á ávinningi/áhættu skal taka mið af hærri tíðni samhliða sjúkdóma og annarri lyfjameðferð hjá öldruðum. Ekki þarf að aðlaga skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun NexoBrid hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

NexoBrid er ekki ætlað til notkunar handa sjúklingum yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Til notkunar á húð.

Fyrir notkun þarf að blanda duftinu við hlaupið þannig að úr verði einsleitt hlaup.

NexoBrid skal nota á hreint og rakt sár sem laust er við keratín (blöðrur fjarlægðar).

Fjarlægja þarf lyf sem notuð eru staðbundið (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjod) af sárinu og hreinsa þarf sárið áður en NexoBrid er notað.

Sjá kafla 6.6 hvað varðar leiðbeiningar um blöndun NexoBrid hlaups.

Undirbúningur sjúklings og sárs

Sár sem nemur ekki meira en 15% heildarlíkamsyfirborðs má meðhöndla með NexoBrid (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli).

- Nota skal venjulegar aðferðir til verkjastillingar ef skipta þarf um mikið magn af líni; hefja skal slíkt minnst 15 mínútum fyrir notkun NexoBrid.
- Hreinsa skal sárið vandlega og fjarlægja keratínlagið af yfirborðinu eða blöðrur af sárinu, þar sem keratínið einangrar brunaskorpuna þannig að hún kemst ekki í beina snertingu við NexoBrid og kemur því í veg fyrir að NexoBrid geti fjarlægt brunaskorpuna.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladrepandi lausn í 2 klst.
- Fjarlægja þarf öll sýkladrepandi lyf til staðbundinnar notkunar áður en NexoBrid er notað. Leifar sýkladrepandi lyfja kunna að trufla virkni NexoBrid með því að draga úr verkun þess.
- Bera þarf sæft paraffín smyrslu sem límlag (adhesive barrier) utan um svæðið þar sem fjarlægja á brunaskorpuna, nokkra sentimetra umhverfis meðferðarsvæðið (með notkun skammtara). Paraffínlagið má ekki komast í snertingu við meðferðarsvæðið, því ef það er lagt yfir brunaskorpuna einangrar það hana þannig að hún kemst ekki í beina snertingu við NexoBrid. Til þess að koma í veg fyrir hugsanlega ertingu á skaddaðri húð með snertingu við NexoBrid fyrir slysi, og hugsanlega blæðingu úr sárbeði, skal verja sárasvæði eins og sundurtætt sár eða skurðsár þar sem brunaskorpa var fjarlægð með lagi af sæfðu feitu smyrslu eða feitum sáraumbúðum (t.d. vaselíngrisju).
- Úða þarf sæfðri, jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn á brunasárið. Halda þarf sárinu röku meðan lyfið er borið á.

Notkun NexoBrid

- Innan 15 mínútna eftir blöndun þarf að bera NexoBrid staðbundið á rakt brunasárið í 1,5 til 3 millimetra þykku lagi.
- Síðan þarf að hylja sárið með sæfðu líni með loftþéttri filmu sem límist við sæfða límlagið sem borið var á samkvæmt ofangreindum leiðbeiningum (sjá *Undirbúningur sjúklings og sárs*). NexoBrid hlaupið þarf að fylla loftþétta línið alveg og gæta skal þess vandlega að ekkert loft sé til staðar undir loftþétta líninu. Með því að þrýsta varlega á loftþétta línið á þeim stöðum sem það snertir límlagið má tryggja að loftþétta filman festist við sæfða límlagið og að NexoBrid tolli fullkomlega á meðferðarsvæðinu.
- Hylja þarf umbúið sárið með lausu, þykku og mjúku líni sem haldið er á sínum stað með sárabindi.

- Línið þarf að vera á sínum stað í 4 klst.

NexoBrid fjarlægt

- Gefa þarf viðeigandi lyf til að fyrirbyggja verki.
- Eftir 4 klst. meðferð með NexoBrid skal fjarlægja loftþétta línið með smitgát.
- Fjarlægja þarf límlagið með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum (t.d. tunguspaða).
- Fjarlægja þarf uppleystu brunaskorpuna af sárinu með því að strjúka hana burt með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum.
- Strjúka þarf sárið vandlega, fyrst með stórri og þurri, sæfðri grisju eða þurrku og síðan með sæfðri grisju eða þurrku sem vætt hefur verið með sæfðri jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Nudda þarf meðferðarsvæðið þar til bleikleitt yfirborð með smáblæðingum eða hvítum vef kemur í ljós. Nudd losar ekki viðloðandi óuppleysta brunaskorpu á svæðum þar sem brunaskorpa er enn til staðar.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladreppandi lausn í 2 klst. í viðbót.

Umönnun sára eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður

- Þekja skal svæðið strax með tímabundnu eða varanlegu húðlíki eða umbúðum til að koma í veg fyrir ofþornun og/eða myndun brunaskorpu og/eða sýkingu.
- Áður en húðin er hulin á varanlegan hátt eða tímabundið húðlíki er látið yfir svæði þar sem nýbúið er að fjarlægja lífvana vef með ensímum skal leggja á rennblautt lín sem þornar sjálfkrafa.
- Áður en ágræðsla er hafin eða bráðabirgða umbúðir settar á skal hreinsa og endurglæða opið sárið t.d. með því að bursta eða skrapa til að línið tolli við.
- Fullþykktar og djúp brunasár skulu fá eigin húðflutning strax eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður með NexoBrid. Íhuga skal vandlega að láta varanlega húðþekju (t.d. eigin húðflutning) á hlutþykktar brunasár strax eftir að hreinsað hefur verið með NexoBrid. Sjá kafla 4.4.

Hvert NexoBrid hettuglas, hlaup eða blandað hlaup skal aðeins nota á einn sjúkling.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, fyrir ananas eða papaíni (sjá einnig kafla 4.4), eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þykkni prótínkljúfa auðgaðra með brómelaíni frásogast út í blóðrásina um sárasvæði (sjá kafla 5.2).

Ekki er mælt með notkun NexoBrid við:

- djúpum brunasárum þar sem aðskotahlutir (t.d. ígræði, gangráðar og æðatengi) og/eða líffæri (t.d. stærri æðar, augu) sjást eða kunna að koma fram við hreinsun sára.
- brunasárum af völdum kemískra efna.
- sárum menguð af geislavirkum efnum og öðrum hættulegum efnum til að koma í veg fyrir ófyrirsjáanleg viðbrögð vegna lyfsins og aukna hættu á að dreifa hættulegu efni.

Notkun hjá sjúklingum með hjarta- og lungnasjúkdóma eða lungnasjúkdóma

NexoBrid skal nota með varúð hjá sjúklingum með hjarta- og lungnasjúkdóma eða lungnasjúkdóma, þ.m.t. bruna í lungum eða ef grunur er um slíkt.

Fylgja skal almennum meginreglum um rétta umönnun brunasára við notkun NexoBrid. Þá skal meðal annars hylja viðkomandi vef á réttan hátt.

Brunasár sem takmörkuð eða engin reynsla liggur fyrir um

Engin reynsla liggur fyrir varðandi notkun NexoBrid við:

- brunasárum á spangarsvæði og kynfærum.
- sárum af völdum rafmagns.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun NexoBrid á brunasár á andliti.

Nota skal NexoBrid með varúð hjá slíkum sjúklingum. Verja skal augu vandlega við meðhöndlun brunasárs á andliti með því að nota vaselínsmyrslu sem límlag (adhesive barrier petroleum ointment).

Takmarkaðar lyfjahvarfarafræðilegar upplýsingar eru fyrir hendi hjá sjúklingum með TBSA yfir 15%. Af öryggisástæðum (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli) ætti ekki að nota NexoBrid á meira en 15% af heildarlíkamsyfirborði (TBSA).

Forvarnir gegn fylgikvillum sára

Við rannsóknir á NexoBrid var sárum með sýnilegum leifum af húð leyft að gróa af sjálfsdáðum með þekjuvefsmýndun. Í allmörgum tilvikum náðist ekki nægur bati og þurfti húðflutning síðar, sem tafði verulega fyrir því að sárið lokaðist og þar með jókst hættan á fylgikvillum. Þess vegna ætti að framkvæma eigin húðflutning sem fyrst á fullþykktarsár og djúp brunasár eftir hreinsun á lífvana vef með NexoBrid (sjá kafla 5.1 um niðurstöður rannsókna). Íhuga skal líka vandlega að nota varanlega húðþekju (t.d. eigin húðflutning) á hlutþykktarsár fljótlega eftir hreinsun með NexoBrid. Sjá einnig kafla 4.2 og 4.8.

Rétt eins og þegar lífvana vefur hefur verið fjarlægður með skurðaðgerð, skal hylja svæðið þar sem vefur hefur verið fjarlægður strax með tímabundnu eða varanlegu húðlíki eða líni til þess að koma í veg fyrir að húðin þorni og/eða myndun húðar sem líkist brunaskorpu (pseudoeschar) og/eða sýkingu. Þegar húðin á svæði þar sem nýbúið er að fjarlægja lífvana vef með ensímum er hulin á varanlegan hátt (t.d. eigin húðflutningi) eða með tímabundinni húðþekju (t.d. húð frá öðrum) skal gæta þess vandlega að hreinsa og endurglæða svæðið þar sem vefurinn hefur verið fjarlægður, t.d. með því að burstu eða skrappa, til þess að línið tolli vel.

Augnvernd

Forðast skal beina snertingu við augu. Ef hætta er á snertingu við augu skal hlífa augum sjúklings með feitu augnsmyrslu.

Ef efnið kemst í augu skal skola augun með miklu magni af vatni í a.m.k 15 mínútur.

Ofnæmisviðbrögð, útsetning á húð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi (með einkennum svo sem útbrotum, húðroða, lágþrýstingi, hraðtakti) hjá sjúklingum sem gangast undir brottám á lífvana vef með NexoBrid.

Í heimildum er tilkynnt um ofnæmisviðbrögð gagnvart bromelaíni (svo sem bráðaofnæmisviðbrögð og önnur tafarlaust viðbrögð með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi). Að auki hefur verið tilkynnt um síðkomin ofnæmisviðbrögð í húð (varabólgu) eftir langtímaútsetningu á húð (munnskól) og grun um næmingu í kjölfar inntöku og í kjölfar endurtekinnar útsetningar með innöndun við dagleg störf.

Íhuga skal möguleikann á því að NexoBrid (sem inniheldur prótín) valdi næmingu þegar sjúklingar fá aftur lyf sem innihalda bromelaín síðar á lífsleiðinni. Ekki er hægt að mæla með notkun NexoBrid á brunasár í annað sinn.

Ef NexoBrid berst á húð skal skola það af með vatni til þess að draga úr líkindum á húðnæmingu. (sjá kafla 6.6)

Víxlnæmi

Í heimildum hefur verið tilkynnt um víxlnæmi bromelaíns við papaín, latex prótín (þekkt sem latex-ávaxtaheilkenni), býflugnaeitur og ólífutrésfrjókorn.

Blóðstorkukvilli

Ekki er vitað hvort notkun NexoBrid hefur einhver klínískt marktæk áhrif á blóðstorknun. Fræðigreinar hafa fjallað um að eftir inntöku brómelaíns hjartsláttur orðið hraðari (þ.m.t. hraðsláttur), dregið hafi úr blóðflögusamloðun og dregið hafi úr fibrínógeni í blóðvökva og hófleg aukning orðið á tromboplastín- og prótombíntíma. Upplýsingar fengnar *in vitro* og úr rannsóknum á dýrum gefa til kynna að bromelaín geti einnig örvað fibrínsundrun. Við klíníska þróun NexoBrid kom ekkert fram sem benti til aukinnar hættu á blæðingu eða blæðingar á staðnum þar sem lífvana vefur var fjarlægður.

Sýna skal aðgát ef NexoBrid er notað á sjúklinga með óeðlilega blóðstorknun, of fáar blóðflögur og aukna hættu á blæðingu af öðrum ástæðum, t.d. með ætisár og blóðsýkingu. Hafa skal eftirlit með sjúklingum varðandi hugsanleg merki um storkutruflanir.

Eftirlit

Auk vanabundins eftirlits með brunasjúklingum (t.d. lífsmörk, vökvamagn/vatn/blóðsölt, heildarblóðhagur, albúmín í sermi og ensímgildi í lifur) skal hafa eftirlit með eftirfarandi hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með NexoBrid:

- Hækkun líkamshita.
- Merki um staðbundna og allsherjar bólgu og sýkingar.
- Ástand sem kunnir að koma hraðar fram eða versna vegna forlyfjagjafar til verkjastillingar (t.d. þaninn kviður, ógleði og hætta á skyndilegum uppköstum, hægðatregða) eða sýklalyfjagjafar til forvarnar (t.d. niðurgangur).
- Merki um staðbundin og almenn ofnæmisviðbrögð.
- Hugsanleg áhrif á blóðstorknun (sjá ofar).

Sýkladrepandi lyf til staðbundinnar notkunar fjarlægð áður en NexoBrid er notað

Öll sýkladrepandi lyf til staðbundinnar notkunar skulu fjarlægð áður en NexoBrid er notað. Leifar sýkladrepandi lyfja kunna að trufla virkni NexoBrid með því að draga úr verkun þess.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við NexoBrid.

Tilkynnt hefur verið um að dregið hafi úr samloðun blóðflagna og fibrínógeni í blóðvökva og að tromboplastín- og trombótími hafi aukist nokkuð, hugsanlega fyrir tilstilli inntöku brómelaíns. Upplýsingar fengnar *in vitro* og í dýrarannsóknum gefa til kynna að brómelaín geti einnig stuðlað að fibrínsundrun. Því er mælt með því að gæta varúðar og fylgjast með samhliða ávísun lyfja sem hafa áhrif á blóðstorknun. Sjá einnig kafla 4.4.

Við frásög er NexoBrid hemill sýtókróms P 450 2C8 (CYP2C8) og P450 2C9 (CYP2C9). Þetta skal hafa í huga ef NexoBrid er gefið sjúklingum sem fá CYP2C8 hvarfefni (svo sem amíódarón, amodiaquine, klórókín, flúvastatín, paklítaxel, píóglítazón, repaglíníð, rósíglítazón, sorafenib og torasemíð) og CYP2C9 hvarfefni (þ.m.t. íbúprófen, tólbútamíð, glípízíð, lósartan, celecoxíð, warfarín og fenýtoín).

Staðbundin notkun bakteríueyðandi lyfja (t.d. silfur sulfadíasín eða joðlausn) getur dregið úr virkni NexoBrid (sjá kafla 4.4).

Brómelaín kann að auka virkni flúorúrasíls og vinkristíns. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukningar á eiturverkunum.

Brómelaín kann að auka blóðþrýstingslækkandi áhrif ACE hemla og valda þar með meiri lækkun blóðþrýstings en reiknað var með. Fylgjast skal með blóðþrýstingi hjá sjúklingum sem fá ACE hemla.

Brómelaín kann að auka svefnhöfuga af völdum tiltekinna lyfja (t.d. benzodíazepína, barbitúrata, fíkniefna og geðdeyfðarlyfja). Þetta skal taka með í reikninginn við skömmtun slíkra lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun NexoBrid á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að meta nægilega getu NexoBrid til þess að trufla þroska fósturvísis/fósturs (sjá kafla 5.3).

Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á örugga notkun NexoBrid á meðgöngu er NexoBrid ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort þykkni prótínkljúfa auðgaðra með brómelaíni eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf í að minnsta kosti 4 daga frá því að notkun NexoBrid hefst.

Frjósemi

Engar rannsóknir voru framkvæmdar til þess að meta áhrif NexoBrid á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismynstri

Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um við notkun NexoBrid voru staðbundinn verkur og skammvinnur sótthiti/ofhiti. Tilkynnt var um verk hjá 3,6% sjúklinga, og sótthita/ofhita hjá 19,1% sjúklinga þegar NexoBrid var notað sem hluti af meðferð með venjulegri fyrirbyggjandi verkjastillingu, þegar skipt er um mikið magn líns hjá brunasjúklingum sem og sýklahreinsun meðferðarsvæðis fyrir og eftir að NexoBrid er notað (sjá kafla 4.2). Tíðni verkja og sótthita/ofhita var hærri án þessara fyrirbyggjandi ráðstafana (sjá hér að neðan).

Listi yfir aukaverkanir

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniheitin sem notuð eru hér að neðan:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tíðni aukaverkana sem fram koma hér á eftir endurspeglar notkun NexoBrid til þess að fjarlægja brunaskorpu af djúpum hlutþykktar eða fullþykktar brunasárum sem hluta af staðbundinni meðferð þar sem stuðst er við sýkladrepani forvörn, við ráðlagða verkjastillingu og þegar sárið er hulið í 4 klst. eftir notkun NexoBrid með loftþétu líni til að halda NexoBrid á sárinu.

Stjarnan (*) gefur til kynna að frekari upplýsingar um viðkomandi aukaverkun sé að finna í kjölfar lista yfir aukaverkanir.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Algengar: Sýking í sári

Húð og undirhúð

Algengar: Fylgikvillar sára*

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Sótthiti/ofhiti*

Algengar: Staðbundinn verkur*

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sótthiti/ofhiti

Í rannsóknnum þar sem vætt er með viðtekinni sýklavörn við meðferðarsvæðið fyrir og eftir notkun NexoBrid (sjá kafla 4.2) var tilkynnt um sótthita eða ofhita hjá 19,1% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid og hjá 15,8% sjúklinga í samanburðarhópi sem fengu staðlaða umönnun. Hjá NexoBrid hópnnum var tilvikið metið sem vægt, í meðallagi og alvarlegt hjá 9,1%, 9,1% og 0% sjúklinga í þeirri röð.

Í rannsóknnum þar sem ekki var vætt með sýklavörn var tilkynnt um sótthita eða ofhita hjá 35,6% þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid samanborið við 18,6% í samanburðarhópnum. Í NexoBrid hópnnum var tilvikið metið sem vægt, í meðallagi eða alvarlegt hjá 30,0%, 5,6% og 1,1% sjúklinga í þeirri röð.

Verkur

Í rannsóknnum þar sem NexoBrid meðferð fól í sér að mælt var með fyrirbyggjandi verkjastillingu eins og venja er þegar skipt er um mikið magn af líni hjá brunasjúklingum (sjá kafla 4.2) var tilkynnt um staðbundinn verk hjá 3,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid og hjá 4,0% sjúklinga í samanburðarhópi sem fengu staðlaða umönnun. Í NexoBrid hópnnum var tilvikið metið sem vægt, í meðallagi eða alvarlegt hjá 0,9%, 0,9% og 1,8% sjúklinga í þeirri röð.

Í rannsóknnum þar sem verkjastillingu var beitt hjá sjúklingum í NexoBrid meðferð eftir þörfum var tilkynnt um staðbundinn verk hjá 23,3% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid og 11,4% hjá samanburðarhópnum. Í NexoBrid hópnnum var tilvikið metið sem vægt, í meðallagi eða alvarlegt hjá 6,7%, 7,8% og 8,9% sjúklinga í þeirri röð.

Fylgikvillar sárs

Í 2. og 3. fasa klínískum rannsóknnum var oftast tilkynnt um tiltekna fylgikvilla sára hjá hópnnum sem fékk NexoBrid en hjá hópnnum sem fékk meðferð samkvæmt staðlaðri umönnun (SOC, *Standard Of Care*) viðkomandi rannsóknasetra. Slík atvik voru meðal annars eftirfarandi: Dýpkun eða þornun (niðurbrot) sárs hjá 5 sjúklingum (2,4%) með NexoBrid og 0 með staðlaðri umönnun, auk höfnunar græðlings (að hluta til) hjá 6 sjúklingum (2,9%) með NexoBrid og 2 (1,6%) með staðlaðri umönnun (sjá kafla 4.4).

Almennar sýkingar

Í 2. og 3. fasa klínískum rannsóknnum var oftast tilkynnt um almennar sýkingar (ótengdar sárum, t.d. þvagfærasýkingar, veirusýkingar) hjá hópnnum sem fékk NexoBrid (0,147 tilvik á sjúkling) en hjá hópnnum sem fékk meðferð samkvæmt staðlaðri umönnun (0,079 tilvik á sjúkling).

Börn

Aðeins takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum. Út frá þeim upplýsingum er gert ráð fyrir að heildaröryggismynstur hjá börnum 4 ára og eldri og hjá unglingum sé svipað og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Meðferð með þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni sem blandaðir eru í hlutfallinu duft:hlaup 1:5 (0,16 g á g af blönduðu hlaupi) hjá sjúklingum með djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár í klínískri rannsókn, skilaði nokkuð svipuðum öryggisupplýsingum og hvað varðar þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni blandaða í hlutfallinu duft:hlaup 1:10 (0,09 g á 1 g af blönduðu hlaupi).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til meðferðar á sárum, próteinsundrandi ensím;
ATC-flokkur: D03BA03

Þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni er efni til þess að fjarlægja lífvana vef sem notað er á staðbundinn hátt til þess að fjarlægja brunaskorpu úr djúpum hlutþykktar og fullþykktar brunasárum.

Verkunarháttur

Ensímablandan í NexoBrid leysir upp brunaskorpu á brunasárum. Ekki hefur verið unnt að skera úr um hvaða tilteknu efnishlutar valda þessu. Megininnihaldsefnið er brómelaín sem unnið er úr ananaslegg.

Verkun

Alls fengu 362 sjúklingar meðferð með þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni í klínískri rannsókn.

Verkun NexoBrid hjá mönnum var metin samanborið við staðlaða umönnun í slembiraðaðri, fjölsetra, fjölþjóðlegri, opinni, 3. fasa staðfestingarrannsókn á sjúklingum sem lagðir voru inn á sjúkrahús með djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem nemur 5 til 30% af heildarlíkamsyfirborði (TBSA), þegar brunasár voru ekki meira en 30% af heildarlíkamsyfirborði í heild.

NexoBrid (2 g/100 cm², sem jafngildir 0,02 g/cm²) var notað eins og lýst er í kafla 4.2.

Stöðluð umönnun fól í sér brotnám með skurðaðgerð til að byrja með og/eða fjarlægingu lífvana vefjar án skurðaðgerðar með staðbundnum lyfjum til þess að stuðla að grotnun og sjálfmeltu brunaskorpu í samræmi við hefðbundnar starfsvenjur á hverju rannsóknarsetri.

Einstaklingar í hópnum sem fékk NexoBrid voru á aldrinum 4,4 til 55,7 ára. Einstaklingar í hópnum sem fékk staðlaða umönnun voru á aldrinum 5,1 til 55,7 ára.

Metin voru áhrif þess að fjarlægja brunaskorpu með því að ákvarða hlutfall sárasvæðis sem var eftir með brunaskorpu sem þurfti að fjarlægja með skurðaðgerð eða húðslípun og hlutfall slíkra sára þar sem þurfti slíka skurðaðgerð.

Áhrifin á tímasetningu brotnáms brunaskorpu voru metin hjá sjúklingum þar sem vel tókst að fjarlægja brunaskorpu (þar sem minnst 90% brunaskorpu var fjarlægð af öllum sárum sjúklings í heild) með því að ákvarða tíma frá áverka og frá upplýstu samþykki þar til fjarlæging hafði heppnast.

Aðrir megin endapunktur til að greina áhrif voru:

- hundraðshlutfall djúpra hlutþykktarsára þar sem þörf var á brotnámi með skurðaðgerð eða húðslípun, og
- hundraðshlutfall djúpra hlutþykktar sára sem fengu eigin húðgræðling.

Aðeins er hægt að meta þennan endapunkt þegar um var að ræða djúp hlutþykktar brunasár án svæða með fullþykktar brunasárum þar sem ávallt er þörf á græðlingi þegar um er að ræða fullþykktar brunasár.

Hér á eftir má sjá yfirlit yfir áhrif úr þessari rannsókn hvað varðar alla aldurshópa til samans auk greiningar á undirhóp barna og unglinga.

	NexoBrid	Stöðluð umönnun	p-gildi
Djúp hlutþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	106	88	
% sára sem krefjast skurðaðferðar	15,1%	62,5%	<0,0001
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	5,5% ± 4,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Djúp hlutþykktar brunasár grædd með eigin húðgræðlingi*			
Fjöldi sára	106	88	
% sára sem grædd eru með eigin húðgræðlingi	17,9%	34,1%	0,0099
% sárasvæða sem grædd eru með eigin húðgræðlingi (miðgildi ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	163	170	
% sára sem krefjast skurðaðgerðar	24,5%	70,0%	<0,0001
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tími fram að algjörri lokun sárs (tími frá ICF**)			
Fjöldi sjúklinga ²	70	78	
Dagar fram að lokun síðasta sárs (miðgildi ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tími þar til fjarlæging brunaskorpu heppnaðist			
Fjöldi sjúklinga	67	73	
Dagar (miðgildi ± SD) frá áverka	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dagar (miðgildi ± SD) frá samþykki	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001

Sjúklingar þar sem ekki var tilkynnt um að heppnast hefði að fjarlægja brunaskorpu	7	8	
--	---	---	--

¹ Mælt við fyrstu lotu ef skurðaðgerðarlotur voru fleiri en ein.

² Allir slembiraðaðir sjúklingar með fyrirbyggjandi upplýsingar hvað varðar algjöra lokun sára.

* Aðeins er hægt að meta endapunkt fyrir hlutþykktar sár án fullþykktar svæða vegna þess að alltaf þarf græðling við fullþykktarbruna.

** Eyðublað um upplýst samþykki

Eftirfarandi tafla sýnir niðurstöður þegar um er að ræða blönduð sár. Gæta skal varúðar við túlkun samanburðar á blönduðum sárum þar sem hann byggir á hópum sem ekki eru að fullu slembivaldir og blönduðu sárin þar sem notuð var meðferð með NexoBrid á voru á heildina litið stærri og með stærra fullþykktarsvæði.

Blönduð sár (með hlutþykktar- og fullþykktarsvæði) sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)

	NexoBrid (Fjöldi sára)	Stöðluð umönnun (Fjöldi sára)
% sára sem krefjast skurðaðferðar	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Blönduð sár (með hlutþykktar- og fullþykktarsvæði) með eigin húðgræðlingi

	NexoBrid (Fjöldi sára)	Stöðluð umönnun (Fjöldi sára)
Allir eiginleikar blandaðra sára við grunnlínu	48 sár	60 sár
Stærð: % miðgildi TBSA	7,43	6,33
Dýpt:		
Yfirborðs (% TBSA)	0,67	0,92
DPT (% TBSA)	3,85	3,13
FT (% TBSA)	2,90	2,29
Tíðni með eigin húðgræðlingi	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% sárasvæðis með eigin húðgræðlingi	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Eftirfarandi tafla sýnir hve langan tíma tekur að sár lokist frá upphafi hreinsunar á lífvana vef.*

Gerð sárs	NexoBrid	SOC (stöðluð umönnun)
	Dagar (meðaltal ± staðalfrávik) (Fjöldi sára)	Dagar (meðaltal ± staðalfrávik) (Fjöldi sára)
Öll sár (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Sár án eigin húðgræðlings (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Sár með eigin húðgræðlingi (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Djúp hlutþykktarsár	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Fullþykktarsár	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Blönduð sár (djúp hlutþykktar og fullþykktar)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Blönduð sár eigin húðgræðlings	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Blönduð sár með eigin húðgræðlingi	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Gæta skal varúðar við túlkun samanburðarins þar sem hann byggir á hópum sem ekki eru að fullu slembivaldir.

¹ ITT (Intent To Treat population=Hópur þeirra sem ætlunin er að meðhöndla): Allir slembiraðaðir sjúklingar

Tímalengd sem fer í að sár lokist fer eftir verklagi læknisins þar sem tilraun til að lágmarka húðflutning og láta sár gróa af sjálfdáðum þar sem enn er húð, getur lengt tímann að fyrstu eigin ígræðslu (tími að ígræðslu): NexoBrid: 14,7 dagar sbr. SOC: 5,9 dagar) og þar af leiðandi lengist tíminn sem tekur að loka sárinu.

Börn

Hér fyrri neðan er samantekt upplýsinga úr þessari rannsókn um virkni hjá undirhópi barna og unglinga. Tiltækar upplýsingar eru takmarkaðar og ekki ætti að nota NexoBrid hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

	NexoBrid	Stöðluð umönnun	p-gildi
Djúp hlutþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	23	22	
% sára sem krefjast skurðaðferðar	21,7%	68,2%	0,0017
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Djúp hlutþykktar brunasár grædd með eigin húðflutningi*			
Fjöldi sára	23	22	
% sára sem grædd eru með eigin húðflutningi	21,7%	31,8%	0,4447

% sárasvæða sem grædd eru með eigin húðflutningi (miðgildi ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	29	41	
% sára sem krefjast skurðaðgerðar	20,7%	78%	<0,0001
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Tími fram að algjörri lokun sárs (tími frá ICF**)			
Fjöldi sjúklinga ²	14	15	
Dagar fram að lokun síðasta sárs (miðgildi ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tími þar til fjarlæging brunaskorpu heppnaðist			
Fjöldi sjúklinga	14	15	
Dagar (miðgildi ± SD) frá áverka	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dagar (miðgildi ± SD) frá samþykki	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Sjúklingar þar sem ekki var tilkynnt um að heppnast hefði að fjarlægja brunaskorpu	0	1	

¹ Mælt við fyrstu lotu ef skurðaðgerðarlotur voru fleiri en ein.

² Allir slembiraðaðir sjúklingar með fyrirliggjandi upplýsingar hvað varðar algjöra lokun sára.

* Aðeins er hægt að meta endapunkt fyrir hlutþykktar sár án fullþykktar svæða vegna þess að alltaf þarf húðflutning við fullþykktarbruna.

** Eyðublað um upplýst samþykki

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á NexoBrid hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við brunasárum utan á líkama (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog inn í blóðrásina um brunasár, C_{max} , T_{max} , AUC, og $t_{1/2}$ brómelaíns úr NexoBrid voru rannsökuð hjá 16 brunasjúklingum með hlutþykktar (miðlungsdjúpt og djúpt í húð) brunasár. Meðaltal TBSA var 10%. 60% af meðhöndluðu sárasvæði voru hlutþykktar og fullþykktar sár. NexoBrid var notað einu sinni á brunasár í skömmtum sem nemur 2 g NexoBrid duft/20 g hlaupi/100 cm² húðar.

Sermisstyrkur NexoBrid var ákvarðaður með ECLIA prófi með umbreyttri samlokuaðferð (*modified sandwich electrochemiluminescence immunoassay*).

Þeir skammtar sem alls voru notaðir voru á bilinu 5 til 30 g af þykki prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni í formi NexoBrid. Hjá 4 sjúklingum sem fengu 5, 9, 12 og 17 g skammta, í þessari röð, varð vart við merki um mun meira frásog inn í líkamann.

C_{max} reyndist 6.020 ± 5.020 ng/ml (miðgildi ± SD) hjá þessum hópi 15 sjúklinga og var á bilinu 888 til 15.700 ng/ml. Hjá sjúklingunum 4 sem sýndu merki um meira frásog var skammtastaðlað C_{max} á bilinu 788-900 ng/ml á gramm af NexoBrid. Hjá hinum sjúklingunum var skammtastaðlað C_{max} á bilinu 141-523 ng/ml á gramm af NexoBrid.

C_{max} sem nemur 40 µg/ml getur komið fram hjá mönnum sem er gefið NexoBrid samkvæmt leyfisáðstæðum, þegar tekið er tillit til þess að lyfjahvörf hafa aðeins verið metin hjá sjúklingum sem eru aðallega með yfirborðsbrunasár og fá þess vegna hálfan hámarksskammt.

AUC gildi frá lyfjagjöf og þar til 48 klst. eftir lyfjagjöf (AUC_{last}) reyndist 43.400 ± 46.100 ngh/ml (miðgildi \pm SD) hjá þessum hópi 15 sjúklinga og var á bilinu 4.560-167.000 ngh/ml. Hjá sjúklingunum sem sýndu merki um meira frásog var skammtastaðlað (á gramm af NexoBrid) AUC_{last} á bilinu 4.500-9.820 ngh/ml á gramm af NexoBrid. Hjá hinum sjúklingunum var skammtastaðlað AUC_{last} á bilinu 887-3930 ngh/ml á gramm af NexoBrid.

Niðurstöður varðandi C_{max} og AUC_{last} benda til þess að kerfisbundið frásog sé bæði háð þeim skammti NexoBrid sem notaður er (í hlutfalli við það sársvæði sem borið er á) og öðrum þáttum sem tengjast hverjum sjúklingi sérstaklega.

T_{max} hjá 10 af sjúklingunum 15 var 2 klst. og hjá 5 sjúklingum var T_{max} 4 klst.

Dreifing

Samkvæmt því sem fram hefur komið í heimildum binst u.þ.b. 50% brómelaíns andpróteosunum α 2-makrógóbulíni og α 1-andkýmótrypsíni í blóðvökva manna.

Brotthvarf:

Helmingunartími (skilgreindur samkvæmt upplýsingum fengnum 16 til 48 klst. eftir skömmtun hjá 12 sjúklingum) var $11,7 \pm 3,5$ klst. (miðgildi \pm SD), á bilinu 8,5 til 19,9 klst.

Börn

Lyfjahvarfabreytur og vægi frásogs hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

NexoBrid þoldist vel þegar það var notað á heilbrigða húð dvergsvína en olli verulegri ertingu og verkjum þegar það var notað á skemmda (skaddaða) húð.

Stakt innrennsli í bláæð með lausn sem búin var til með NexoBrid dufti þoldist vel hjá dvergsvínunum í allt að 12 mg/kg (og ná þannig 2,5 sinnum hærri gildum í blóðvökva en hjá mönnum eftir að hafa fengið ráðlagðan klínískan skammt við 15% TBSA) en hærri skammtar ollu greinilegum eiturverkunum og blæðingu í ýmsum vefjum. Endurteknar inndælingar í bláæð með skömmtum allt að 12 mg/kg þriðja hvern dag þoldust vel fram yfir fyrstu þrjár inndælingar en vart varð við alvarleg klínísk merki um eiturverkanir (t.d. blæðingar í nokkrum líffærum) við inndælingarnar þrjár sem á eftir fylgdu. Slík áhrif sáust enn eftir 2 vikna afturbatátímabil. Rannsóknir á fósturvísu- og fósturþroska hjá rottum og kaninum sýndu ekki fram á nein merki um óbeinar eða beinar eiturverkanir á þroska fósturvísu/fóstur þegar NexoBrid var gefið í bláæð. Hins vegar reyndist útsetning móður mun minni en mest var tilkynnt um við klínískar aðstæður (10–500 sinnum minni en AUC hjá mönnum, 3–50 sinnum minni en C_{max} hjá mönnum). Þar sem NexoBrid þoldist ekki vel hjá móður er ekki talið að þessar rannsóknir skipti máli hvað varðar áhættumat hjá mönnum. NexoBrid sýndi ekki fram á neinar eiturverkanir á erfðafni í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

NexoBrid duft

Ammóníumsúlfat

Ediksýra

Hlaup

Karbómer 980

Vatnsfrítt tvínatríumfosfat

Natríumhýdroxíð

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Fjarlægja þarf lyf sem notuð eru staðbundið (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjod) af sárinu og hreinsa þarf sárið áður en NexoBrid er notað. Leifar sýkladrepani lyfja kunna að trufla virkni NexoBrid með því að draga úr verkun þess.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði og þar sem ensímavirkni lyfsins losnar smátt og smátt eftir blöndun skal nota blandað lyfið tafarlaust eftir blöndun (innan 15 mínútna).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Geymið í uppréttri stöðu til þess að hlaupið haldist á botni glassins og í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 g duft í hettuglasi (gler af gerð II) sem innsiglað er með gúmmítappa (brómóbútýl) og lokað með loki (ál), og 50 g hlaup í glasi (bórsílikat, gler af gerð I), sem innsiglað og lokað með gúmmítappa og skrúfloki (pólýprópýlen).

Pakkning með 1 hettuglasi með dufti og 1 glasi með hlaupi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tilkynnt hefur verið um að einstaklingar sem meðhöndla brómelaín við vinnu sína geti orðið fyrir næmingu. Næming getur hafa komið til vegna innöndunar brómelaíndufts. Ofnæmisviðbrögð gagnvart brómelaíni eru meðal annars bráðaofnæmisviðbrögð og önnur viðbrögð sem koma fram undireins með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi. Þetta ber að hafa í huga þegar NexoBrid duftinu er blandað við hlaupið. Sjá einnig kafla 4.4.

Forðast þarf snertingu við augu fyrir slysi. Ef efni kemst í augu þarf að skola augun með miklu magni af vatni í minnst 15 mínútur. Ef NexoBrid kemst í snertingu við húð þarf að skola það af með vatni.

Blöndun NexoBrid hlaups (dufti blandað við hlaup)

- NexoBrid duftið og hlaupið eru sæfð. Blanda þarf duftinu við hlaupið með smitgát.
- Opna þarf hettuglasið með duftinu með því að rífa állokið varlega af og fjarlægja gúmmítappann.
- Þegar glasið með hlaupinu er opnað þarf að ganga úr skugga um að innsiglihringurinn sé rétt að losna af loki glassins. Ef innsiglihringurinn hefur þegar losnað af lokinu fyrir opnun skal fleygja glasinu og nota annað glas með hlaupi.
- Duftið er síðan fluttur yfir í viðeigandi glas með hlaupi.
- Blanda þarf duftinu og hlaupinu vandlega saman þannig að þau verði að einsleitri, örlítið drapplitri eða örlítið brúnni blöndu. Til þess þarf venjulega að blanda stofninum og hlaupinu saman í 1 til 2 mínútur.
- Blanda skal hlaupið við rúm sjúklings.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 desember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. nóvember 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Ísrael

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
D-48155 Münster
Németország

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Leggja skal fram samantekt um öryggi lyfsins samkvæmt venjulegum skilyrðum þar til CHMP ákveður annað.

- **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Áður en lyfið er markaðssett í hverju aðildarríki, skal markaðsleyfishafinn komast að samkomulagi við innlend lögbær lyfjafirvöld um innihald og útfærslu fræðsluefnis. Markaðsleyfishafinn skal tryggja, við markaðssetningu lyfsins, að allt heilbrigðisstarfsfólk á sérhæfðum brunadeildum sem gert er ráð fyrir að noti og/eða ávísi NexoBrid fái sérstaka þjálfun og fái fræðslupakka.

Markaðsleyfishafinn skal hafa eftirlit með dreifingu NexoBrid til að tryggja að lyfið sé ekki tiltækt til notkunar á brunadeild fyrr en minnst einn skurðlæknir á deildinni hefur fengið formlega þjálfun í notkun NexoBrid. Þetta er til viðbótar við fræðslufni sem allir hugsanlegir notendur eiga að fá.

Fræðslupakkinn skal innihalda eftirfarandi:

- Samantekt um eiginleika lyfsins og fylgiseðil
- Upplýsingapakka fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Upplýsingapakinn fyrir heilbrigðisstarfsfólk skal innihalda leiðbeiningar um meðhöndlunina, skref fyrir skref, með upplýsingum um eftirfarandi lykilatriði:

Áður en NexoBrid er ávísað

- Takmarka heildarsvæði til meðferðar við 15% heildarlíkamsyfirborðs.
- Hætta á ofnæmisviðbrögðum og víxl næmi og að sjúklingar sem hafa ofnæmi fyrir ananas eða papaíni og sjúklingar sem hafa fengið lyfið áður mega ekki fá lyfið.
- Hætta á aukinni tíðni dauðsfalla hjá sjúklingum með hjarta- og lungnasjúkdóma

Áður en NexoBrid er notað

- Þörf á verkjastillingu
- Þörf á því að hreinsa sárið og undirbúning fyrir meðferð með því að
 - Leggja lín sem vætt hefur verið í sýkladrepandi lausn á sárið í 2 klukkustundir áður en NexoBrid er notað
 - Verja húðsvæði í kring
- Aðferð við blöndun NexoBrid og notkun þess á sárasvæðið

Eftir notkun NexoBrid

- Hvernig fjarlægja á NexoBrid og uppleystu brunaskorpuna
 - Mat á sárinu og viðvörðun gegn endurtekinni meðferð
 - Umhirðu sárs eftir meðferð með NexoBrid
 - Leggja lín sem vætt hefur verið í sýkladrepandi lausn á sárið í 2 klukkustundir
 - Ígræðsla eins fljótt og unnt er eftir hreinsun á lífvana vef
 - Upplýsingar um að NexoBrid geti valdið ofnæmisviðbrögðum, aukinni hættu á blæðingu og alvarlegri staðbundinni ertingu og því ætti að fylgjast með einkennum um það hjá sjúklingum
 - Fylgjast ætti með einkennum hjá sjúklingum um sýkingu í sári og altækri sýkingu
- **SKYLDA TIL AÐGERÐA EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skal ljúka rannsókn á fjarlægingu vefs með ensímum hjá brunasjúklingum (börnum og fullorðnum): Samanburður við hefðbundna umönnun (aðferðarlýsing MW2010-03-02), byggð á aðferðarlýsingu sem CHMP hefur samþykkt.	31/12/2020

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

NexoBrid 2 g duft og hlaup fyrir hlaup

Þykkni prótínkljúf auðgað með brómelaíni

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 2 g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni sem jafngilda 0,09 g/g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni eftir blöndun (eða 2 g/22 g af hlaupi).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni fyrir duft: Ediksýra, ammóníumsúlfat.

Hjálparefni fyrir hlaup: Karbómer 980, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Duft og hlaup fyrir hlaup

1 hettuglas með 2 g af duft

1 glas með 20 g af hlaupi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Duft og hlaup blandist fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Aðeins einnota.

Til notkunar á húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið í uppréttri stöðu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á ekki við.>]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<Á ekki við.>]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

NexoBrid 5 g duft og hlaup fyrir hlaup

Þykkni prótínkljúf auðgað með brómelaíni

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 5 g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni sem jafngilda 0,09 g/g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni eftir blöndun (eða 5 g/55 g af hlaupi).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni fyrir duft: Ediksýra, ammóníumsúlfat.

Hjálparefni fyrir hlaup: Karbómer 980, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Duft og hlaup fyrir hlaup

1 hettuglas með 5 g af dufti

1 glas með 50 g af hlaupi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Duft og hlaup blandist fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Aðeins einnota.

Til notkunar á húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið í uppréttri stöðu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á ekki við.>]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<Á ekki við.>]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

NexoBrid duft (hettuglas)

1. HEITI LYFS

NexoBrid 2 g duft

Þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni

2. VIRK EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 2 g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni sem jafngilda 0,09 g/g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni eftir blöndun (eða 2 g/22 g af hlaupi).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Edikssýra, ammoníumsúlfat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Duft

2 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Duft og hlaup til blöndunar fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota.

Til notkunar á húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fymist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/12/803/001

13. LOTUNÚMÉR

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á ekki við.>]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<Á ekki við.>]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

NexoBrid duft (hettuglas)

1. HEITI LYFS

NexoBrid 5 g duft

Þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni

2. VIRK EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 5 g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni sem jafngilda 0,09 g/g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni eftir blöndun (eða 5 g/55 g af hlaupi).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Edikssýra, ammoníumsúlfat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Duft

5 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Duft og hlaup til blöndunar fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota.

Til notkunar á húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fymist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á ekki við.>]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<Á ekki við.>]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hlaup fyrir NexoBrid duft

1. HEITI LYFS

Hlaup fyrir NexoBrid 2 g

2. VIRK EFNI

Þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni: 0,09 g/g (eða 2 g/22 g af hlaupi) eftir blöndun.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Karbómer 980, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hlaup
20 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dufti og hlaupi skal blandað saman fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota.

Til notkunar á húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið í uppréttri stöðu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á ekki við.>]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<Á ekki við.>]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hlaup fyrir NexoBrid duft

1. HEITI LYFS

Hlaup fyrir NexoBrid 5 g

2. VIRK EFNI

Þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni: 0,09 g/g (eða 5 g/55 g af hlaupi) eftir blöndun.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Karbómer 980, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hlaup
50 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dufti og hlaupi skal blandað saman fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota.

Til notkunar á húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið í uppréttri stöðu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á ekki við.>]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<Á ekki við.>]

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

NexoBrid 2 g duft og hlaup fyrir hlaup Þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um NexoBrid og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota NexoBrid
3. Hvernig NexoBrid skal notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig NexoBrid skal geymt
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um NexoBrid og við hverju það er notað

Upplýsingar um NexoBrid

NexoBrid inniheldur blöndu ensíma sem nefnist „þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni“ og er framleidd úr kjarna úr legg ananasjurtarinnar.

Við hverju NexoBrid er notað

NexoBrid er notað handa fullorðnum til þess að fjarlægja brenndan vef af djúpum eða meðaldjúpum brunasárum á húðinni.

Notkun NexoBrid getur dregið úr þörf fyrir skurðaðgerð eða minnkað umfang hennar til að fjarlægja brunavef og húðágræðslu.

2. Áður en byrjað er að nota NexoBrid is used

Ekki má nota NexoBrid:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir brómelaíni
- ef þú ert með ofnæmi fyrir ananasi
- ef þú ert með ofnæmi fyrir papaíni
- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverju öðru innihaldsefni duftsins eða hlaupsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en NexoBrid er notað ef

- þú ert með hjartasjúkdóm;
- þú ert með lungnasjúkdóm;
- lungu hafa eða geta hafa skaðast af innöndun reyks;

- þú ert með ofnæmi gegn papaíni, latexí, býflugnastungum eða frjókornum ólífutrája. Ef svo er getur þú líka fengið ofnæmisviðbrögð gagnvart NexoBrid.

Ofnæmisviðbrögð geta til dæmis valdið öndunarerfiðleikum, þrota í húð, ofsakláða, öðrum húðviðbrögðum, húðroða, lágum blóðþrýstingi, hröðum hjartslætti og óþægindum í kvið eða fleiri en einu þessara einkenna í einu. Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækinn eða umönnunaraðila vita tafarlaust.

Ofnæmisviðbrögð geta reynst alvarleg og þarfnast lækni meðferðar.

Ef NexoBrid kemst í snertingu við húð skal skola það af með vatni. Þetta er gert til þess að draga úr líkum á þróun ofnæmisviðbragða gagnvart NexoBrid.

Notkun NexoBrid til þess að fjarlægja brenndan vef getur valdið hita, bólgu eða sýkingu í sári og hugsanlega almennri sýkingu. Hugsanlegt er að þú gangist reglulega undir skoðun með tilliti til þessara kvilla. Hugsanlegt er að þú fái lyf til þess að koma í veg fyrir eða meðhöndla sýkingar.

NexoBrid kann að draga úr segamyndun í blóði sem eykur hættu á blæðingu. Nota ætti NexoBrid með varúð ef þú ert með almenna tilhneigingu til að blæða, magasár, blóðeitrun eða annað ástand sem kann að valda blæðingu. Í kjölfar meðferðar með NexoBrid er hugsanlegt að lækinn athugi blóðstorkun hjá þér.

Forðast skal beina snertingu NexoBrid við augu. Ef NexoBrid berst í augu skal skola þau með miklu vatni í minnst 15 mínútur.

Til þess að koma í veg fyrir vandamál komi upp meðan sárið er að gróa er brunasárið hulið eins fljótt og hægt er með tímabundnu eða varanlegu húðlíki eða líni.

Ekki ætti að nota NexoBrid á brunasár af völdum kemískra efna, menguð sárog sár þar sem NexoBrid gæti komist í snertingu við aðskotahluti (til dæmis ígræði, gangráð og æðatengingu) eða stórar æðar, augu eða aðra mikilvæga líkamshluta.

Börn og unglingar

NexoBrid er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða NexoBrid

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Lækinn mun gæta varúðar og hafa auga með merkjum um að dregið hafi úr blóðstorknun eða blæðingu ef öðrum lyfjum sem hafa áhrif á blóðstorknun er ávísað, þar sem NexoBrid kann að draga úr blóðstorknun.

NexoBrid getur aukið áhrif tiltekinna lyfja sem eru óvirkjuð fyrir tilstilli lifrarensíms sem nefnist CYP2C8 og CYP2C9. Það er vegna þess að NexoBrid getur frásogast úr brunasárinu í blóðrásina.

Dæmi um slík lyf eru:

- amíódarón (notað til að meðhöndla tilteknar tegundir óreglulegs hjartsláttar),
- amodiaquine og klórókín (notað til meðferðar við malaríu og tilteknum bólgu),
- flúvastatín (notað til að meðhöndla hátt kólesteról),
- píóglítazón, rósíglítazón, repaglíníð, tolbutamíð og glipisíð (notað til að meðhöndla sykursýki),
- paklítaxel og sorafenib (notað til að meðhöndla krabbamein),
- torasemíð (notað til að auka þvagflæði),
- íbuprofén (notað við hita, verkjum og sumum tegundum af bólgu),
- lósartan (notað við háþrýstingi),
- celecoxib (notað við sumum tegundum af bólgu),
- warfarín (notað til blóðþynningar) og
- fenytoín (notað við flogaveiki).

- magnað viðbrögð við krabbameinslyfjunum flúorúrasíli og vinkristíni.
- valdið óæskilegu blóðþrýstingsfalli ef þú færð meðferð með lyfjum sem nefnast ACE hemlar, og notuð eru til þess að meðhöndla háan blóðþrýsting og aðra sjúkdóma.
- aukið svefnhöfga ef það er notað samtímis lyfjum sem geta valdið svefnhöfga. Á meðal þessara lyfja eru t.d. svefnlyf, róandi lyf, sum verkjalyf og þunglyndislyf.

Ef þú ert ekki viss um hvort þú tekur einhver af lyfjunum sem fram koma hér að ofan skaltu spyrja lækinn áður en NexoBrid er notað.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er mælt með notkun NexoBrid á meðgöngu.

Til öryggis skaltu ekki gefa barni brjóst í minnst 4 daga eftir notkun NexoBrid.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

3. Hvernig NexoBrid skal notað

NexoBrid skulu aðeins sérfræðingar á brunadeildum nota. Læknirinn eða annað heilbrigðisstarfsfólk mun blanda NexoBrid rétt fyrir notkun og nota það.

2 g NexoBrid duft sem er blandað í 20 g af hlaupi er notað á brunasár sem nemur 100 cm². Efnið skal láta liggja í 4 klst. og fjarlægja svo. Ekki er mælt með því að nota það öðru sinni né oftar.

- NexoBrid á ekki að nota á meira en 15% (einn áttunda) af heildarlíkamsyfirborði.

Leiðbeiningar um blöndun NexoBrid hlaups er að finna í lok þessa fylgiseðils í kaflanum sem er ætlaður heilbrigðisstarfsfólki.

Áður en lyfið er notað á brunasár er NexoBrid dufti blandað í hlaup. Það ætti að nota innan 15 mínútna eftir blöndun.

- NexoBrid verður notað á sárasvæði sem er hreint, rakt og laust við blöðrur.
- Önnur lyf (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjoð) verða fjarlægð af sárasvæðinu áður en NexoBrid er notað.
- Áður en NexoBrid er notað verður lín sem vætt hefur verið í sýkladrepanði lausn lagt á sárið í 2 klst.
- Þú munt fá viðeigandi lyf til þess að koma í veg fyrir og meðhöndla verki, minnst 15 mínútum áður en NexoBrid er notað.
- Eftir að búið er að fjarlægja NexoBrid og dauða vefinn af sárinu verður lín sem vætt hefur verið í sýkladrepanði lausn á lagt sárið í 2 klst. í viðbót.
- Hettuglasið með NexoBrid duftinu, glasið með hlaupinu og tilbúna NexoBrid hlaupið skal aðeins nota á einn sjúkling.

Ef of mikið magn af NexoBrid er notað

Ef of mikið magn er notað af NexoBrid hlaupinu á brunasár má strjúka burt umfram magn af hlaupinu.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð kunna að koma fram gagnvart NexoBrid og þau geta til dæmis valdið öndunarerfiðleikum, þrota í húð, ofsakláða, húðroða, lágum blóðþrýstingi, hröðum hjartslætti og ógleði/uppköstum/magakrampa eða fleiri en einu þessara einkenna í einu. Ef vart verður við þessi einkenni eða merki skal láta lækinn eða umönnunaraðila vita tafarlaust.

Mjög algengar aukaverkanir (kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti

Algengar aukaverkanir (kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Verkir (jafnvel þótt lyf séu notuð til þess að koma í veg fyrir eða draga úr verkjum sem koma fram þegar brenndur vefur er fjarlægður)
- Sýking í brunasári
- Fylgikvillar sárs, þar með talið: opnun sárs, uppþornun sárs og húðágræðslur sem brotna niður og gróa ekki almennilega

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig NexoBrid skal geymt

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota NexoBrid eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum af hettuglasi, glasi og öskju á eftir “Fyrnist”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið við (2°C-8°C).

NexoBrid verður að geyma í uppréttri stöðu til þess að hlaupið haldist á botni glassins og í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

NexoBrid á að nota innan 15 mínútna eftir að duftið er blandað við hlaupið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

NexoBrid inniheldur

- Virka innihaldsefnið er (í duftinu í hettuglasinu) þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni: 2 g, sem jafngilda 0,09 g/g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni eftir blöndun. Önnur innihaldsefni eru: ammóníumsúlfat og ediksýra í dufti, og karbómer 980, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf í hlaupi.

Lýsing á útliti NexoBrid og pakkningastærðir

NexoBrid fæst sem duft og hlaup fyrir hlaup (duft í hettuglasi (2 g) og hlaup í glasi (20 g)), pakkning með 1 einingu (í hverri pakkningu er eitt hettuglas með dufti og eitt glas með hlaupi).

Duftið er beinhvítt eða ljósdrapplitað og hlaupið er tært og litlaust.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:
MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Þýskaland

Gyártó:
Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
D-48155 Münster
Németország

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH
Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH
Τηλ: +44 1423 853980

Österreich

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +44 1423 853980

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Blöndun og lyfjagjöf

Frá örverufræðilegu sjónarmiði og þar sem ensímavirkni lyfsins losnar smátt og smátt eftir blöndun skal nota blandað lyfið tafarlaust eftir blöndun (innan 15 mínútna).

NexoBrid skal nota á hreint og rakt sár sem laust er við keratín (blöðrur fjarlægðar).

Fjarlægja þarf lyf sem notuð eru staðbundið (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjod) af sárinu og hreinsa þarf sárið áður en NexoBrid er notað.

Undirbúningur sjúklings og sárs

- Sár sem nemur ekki meira en 15% heildarlíkamsyfirborðs má meðhöndla með NexoBrid.
- Notast þarf við venjulegar aðferðir til fyrirbyggjandi verkjastillingar ef skipta þarf um mikið magn af líni; hefja skal slíkt minnst 15 mínútum fyrir notkun NexoBrid.

- Hreinsa þarf sárið vandlega og fjarlægja keratínlagið af yfirborðinu eða blöðrur af sárinu, þar sem keratínið einangrar brunaskorpuna þannig að hún kemst ekki í beina snertingu við NexoBrid og kemur því í veg fyrir að NexoBrid geti fjarlægt brunaskorpuna.
- Legga þarf á lín vætt sýkladrepandi lausn í 2 klst.
- Fjarlægja þarf öll sýkladrepandi lyf til staðbundinnar notkunar áður en NexoBrid er notað. Leifar sýkladrepandi lyfja kunna að trufla virkni NexoBrid með því að draga úr verkun þess.
- Bera þarf sæft paraffín smyrslu sem límlag umhverfis svæðið þar sem fjarlægja á brunaskorpu, nokkra sentimetra utan við meðferðarsvæðið (með notkun skammtara). Paraffínlagið má ekki komast í snertingu við meðferðarsvæðið, því ef það er lagt yfir brunaskorpuna einangrar það hana þannig að hún kemst ekki í beina snertingu við NexoBrid. Til þess að koma í veg fyrir hugsanlega ertingu á skaddaðri húð með snertingu við NexoBrid fyrir slysi, og hugsanlega blæðingu úr sárbeði, skal verja sár eins og sundurtætt sár eða skurðsár þar sem brunaskorpa var fjarlægð með lagi af sæfðu feitu smyrslu eða feitum sáraumbúðum (t.d. vaselíngrisju).
- Úða þarf sæfðri, jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn á brunasárið. Halda þarf sárinu röku meðan lyfið er borið á.

Blöndun NexoBrid hlaups (dufti blandað við hlaup)

- NexoBrid duftið og hlaupið eru sæfð. Blanda þarf NexoBrid duftinu við hlaupið með smitgát. Ekki skal anda að sér duftinu.
- Opna þarf hettuglasið með NexoBrid duftinu með því að rífa állokið varlega af og fjarlægja gúmmítappann.
- Opna þarf glasið með hlaupinu og ganga þarf úr skugga um að innsiglihringurinn sé rétt að losna af lokinu á glasinu. Ef innsiglihringurinn hefur þegar losnað af lokinu fyrir opnun þarf að fleygja glasinu og nota annað glas með hlaupi.
- Flytja þarf NexoBrid duftið yfir í viðeigandi glas með hlaupi..
- Blanda þarf NexoBrid duftinu og hlaupinu vandlega saman þannig að þau verði að einsleitri, örlítið drapplitri eða örlítið brúnni blöndu. Til þess þarf venjulega að blanda NexoBrid duftinu og hlaupinu saman í 1 til 2 mínútur.
- Blanda skal NexoBrid hlaupið við rúmsjúklings.

Notkun NexoBrid

- Innan 15 mínútna eftir blöndun þarf að bera NexoBrid staðbundið á brunasárið, í 1,5 til 3 millimetra þykku lagi.
- Síðan þarf að hylja sárið með sæfðu líni með loftþéttri filmu sem límist við sæfða límlagið sem borið var á samkvæmt ofangreindum leiðbeiningum (sjá *Undirbúningur sjúklings og sárs*). NexoBrid hlaupið á að fylla loftþétta línið alveg og gæta skal þess vandlega að ekkert loft sé til staðar undir loftþétta líninu. Með því að þrýsta varlega á loftþétta línið á þeim stöðum sem það snertir límlagið má tryggja að loftþétta filman festist við sæfða límlagið og að NexoBrid tolli fullkomlega á meðferðarsvæðinu.
- Hylja þarf umbúið sárið með lausu, þykku og mjúku líni sem haldið er á sínum stað með sárabindi.
- Línið þarf að vera á sínum stað í 4 klst.

NexoBrid fjarlægt

- Gefa þarf viðeigandi lyf til fyrirbyggjandi verkjastillingar.
- Eftir 4 klst. meðferð með NexoBrid skal fjarlægja loftþétta línið með smitgát.
- Fjarlægja þarf límlagið með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum (t.d. tunguspaða).
- Fjarlægja þarf uppleystu brunaskorpuna af sárinu með því að strjúka hana burt með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum.
- Strjúka þarf sárið vandlega, fyrst með stórri og þurri, sæfðri grisju eða þurrku og síðan með sæfðri grisju eða þurrku sem vætt hefur verið með sæfðri jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Nudda þarf meðferðarsvæðið þar til bleikleitt yfirborð með smáblæðingum eða hvítum vef kemur í ljós. Nudd losar ekki viðloðandi óuppleysta brunaskorpu á svæðum þar sem brunaskorpa er enn til staðar.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladrepandi lausn í 2 klst. í viðbót.

Umönnun sára eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður

- Þekja skal svæðið strax með tímabundnu eða varanlegu húðlíki eða líni til að koma í veg fyrir ofþornun og/eða myndun brunaskorpu og/eða sýkingu.
- Áður en húðin er hulin á varanlegan hátt eða tímabundið húðlíki er látið yfir svæði þar sem nýbúið er að fjarlægja lífvana vef með ensímum skal hreinsa svæðið með ensímum og leggja á rennblautt lín sem þornar sjálfkrafa.
- Áður en ágræðsla er hafin eða bráðabirgða umbúðir settar á skal hreinsa og endurglæða opið sárið með því t.d. að bursta eða skrapa það svo að línið tolli við.
- Fullþykktar og djúp brunasár skulu fá eigin húðflutning strax eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður með NexoBrid. Íhuga skal vandlega að láta varanlegt húðþekju yfir (t.d. eigin húðflutning) á djúpt hlutþykktar brunasár strax eftir að hreinsað hefur verið með NexoBrid.

Ráðleggingar varðandi örugga meðhöndlun

Hvert NexoBrid hettuglas, hlaup eða blandað hlaup skal aðeins nota á einn sjúkling.

Tilkynnt hefur verið um að einstaklingar sem meðhöndla brómelaín við vinnu sína geti orðið fyrir næmingu. Næming getur hafa komið til vegna innöndunar brómelaíndufts. Ofnæmisviðbrögð gagnvart brómelaíni eru meðal annars bráðaofnæmisviðbrögð og önnur viðbrögð sem koma undireins með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi. Þetta ber að hafa í huga þegar NexoBrid duftinu er blandað við hlaupið.

Forðist snertingu við augu fyrir slysi. Ef efnið kemst í augu skal skola augun með miklu magni af vatni í minnst 15 mínútur. Ef NexoBrid kemst í snertingu við húð skal skola það af með vatni.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

NexoBrid 5 g duft og hlaup fyrir hlaup Þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um NexoBrid og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota NexoBrid
3. Hvernig NexoBrid skal notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig NexoBrid skal geymt
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um NexoBrid og við hverju það er notað

Upplýsingar um NexoBrid

NexoBrid inniheldur blöndu ensíma sem nefnist „þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni“ og er framleidd úr kjarna úr legg ananasjurtarinnar.

Við hverju NexoBrid er notað

NexoBrid er notað handa fullorðnum til þess að fjarlægja brenndan vef af djúpum eða meðaldjúpum brunasárum á húðinni.

Notkun NexoBrid getur dregið úr þörf fyrir skurðaðgerða eða minnkað umfang hennar til að fjarlægja brunavef og húðágræðslu.

2. Áður en byrjað er að nota NexoBrid is used

Ekki má nota NexoBrid:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir brómelaíni
- ef þú ert með ofnæmi fyrir ananasi
- ef þú ert með ofnæmi fyrir papaíni
- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverju öðru innihaldsefni duftsins eða hlaupsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en NexoBrid er notað ef

- þú ert með hjartasjúkdóm;
- þú ert með lungnasjúkdóm;
- lungu hafa eða geta hafa skaðast af innöndun reyks;

- þú ert með ofnæmi gegn papaíni, latexí, býflugnastungum eða frjókornum ólífutrjáa. Ef svo er getur þú líka fengið ofnæmisviðbrögð gagnvart NexoBrid.

Ofnæmisviðbrögð geta til dæmis valdið öndunarerfiðleikum, þrota í húð, ofsakláða, öðrum húðviðbrögðum, húðroða, lágum blóðþrýstingi, hröðum hjartslætti og óþægindum í kvið eða fleiri en einu þessara einkenna í einu. Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækinn eða umönnunaraðila vita tafarlaust.

Ofnæmisviðbrögð geta reynst alvarleg og þarfnast lækni meðferðar.

Ef NexoBrid kemst í snertingu við húð skal skola það af með vatni. Þetta er gert til þess að draga úr líkum á þróun ofnæmisviðbragða gagnvart NexoBrid.

Notkun NexoBrid til þess að fjarlægja brenndan vef getur valdið hita, bólgu eða sýkingu í sári og hugsanlega almennri sýkingu. Hugsanlegt er að þú gangist reglulega undir skoðun með tilliti til þessara kvilla. Hugsanlegt er að þú fái lyf til þess að koma í veg fyrir eða meðhöndla sýkingar.

NexoBrid kann að draga úr segamyndun í blóði sem eykur hættu á blæðingu. Nota ætti NexoBrid með varúð ef þú ert með almenna tilhneigingu til að blæða, magasár, blóðeitrun eða annað ástand sem kann að valda blæðingu. Í kjölfar meðferðar með NexoBrid er hugsanlegt að lækinn athugi blóðstorkun hjá þér.

Forðast skal beina snertingu NexoBrid við augu. Ef NexoBrid berst í augu skal skola þau með miklu vatni í minnst 15 mínútur.

Til þess að koma í veg fyrir vandamál komi upp meðan sárið er að gróa er brunasárið hulið eins fljótt og hægt er með tímabundnu eða varanlegu húðlíki eða líni.

Ekki ætti að nota NexoBrid á brunasár af völdum kemískra efna, menguð sárog sár þar sem NexoBrid gæti komist í snertingu við aðskotahluti (til dæmis ígræði, gangráð og æðatengingu) eða stórar æðar, augu eða aðra mikilvæga líkamshluta.

Börn og unglingar

NexoBrid er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða NexoBrid

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Lækinn mun gæta varúðar og hafa auga með merkjum um að dregið hafi úr blóðstorknun eða blæðingu ef öðrum lyfjum sem hafa áhrif á blóðstorknun er ávísað, þar sem NexoBrid kann að draga úr blóðstorknun.

NexoBrid getur aukið áhrif tiltekinna lyfja sem eru óvirkjuð fyrir tilstilli lifrarensíms sem nefnist CYP2C8 og CYP2C9. Það er vegna þess að NexoBrid getur frásogast úr brunasárinu í blóðrásina.

Dæmi um slík lyf eru:

- amíódarón (notað til að meðhöndla tilteknar tegundir óreglulegs hjartsláttar),
- amodiaquine og klórókín (notað til meðferðar við malaríu og tilteknum bólgu),
- flúvastatín (notað til að meðhöndla hátt kólesteról),
- píóglítazón, rósíglítazón, repaglíníð, tolbutamíð og glipisíð (notað til að meðhöndla sykursýki),
- paklítaxel og sorafenib (notað til að meðhöndla krabbamein),
- torasemíð (notað til að auka þvagflæði),
- íbuprófen (notað við hita, verkjum og sumum tegundum af bólgu),
- lósartan (notað við háþrýstingi),
- celecoxib (notað við sumum tegundum af bólgu),
- warfarín (notað til blóðþynningar) og
- fenytoín (notað við flogaveiki).

- magnað viðbrögð við krabbameinslyfjunum flúorúraslí og vinkristíni.
- valdið óæskilegu blóðþrýstingsfalli ef þú færð meðferð með lyfjum sem nefnast ACE hemlar og notuð eru til þess að meðhöndla háan blóðþrýsting og aðra sjúkdóma.
- aukið svefnhöfga ef það er notað samtímis lyfjum sem geta valdið svefnhöfga. Á meðal þessara lyfja eru t.d. svefnlyf, róandi lyf, sum verkjalyf og þunglyndislyf.

Ef þú ert ekki viss um hvort þú tekur einhver af lyfjunum sem fram koma hér að ofan skaltu spyrja lækinn áður en NexoBrid er notað.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er mælt með notkun NexoBrid á meðgöngu.

Til öryggis skaltu ekki gefa barni brjóst í minnst 4 daga eftir notkun NexoBrid.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

3. Hvernig NexoBrid skal notað

NexoBrid skulu aðeins sérfræðingar á brunadeildum nota. Læknirinn eða annað heilbrigðisstarfsfólk mun blanda NexoBrid rétt fyrir notkun og nota það.

5 g NexoBrid duft sem er blandað í 50 g af hlaupi er notað á brunasár sem nemur 250 cm². Efnið skal láta liggja í 4 klst. og fjarlægja svo. Ekki er mælt með því að nota það öðru sinni né oftar.

- NexoBrid á ekki að nota á meira en 15% (einn áttunda) af heildarlíkamsyfirborði.

Leiðbeiningar um blöndun NexoBrid hlaups er að finna í lok þessa fylgiseðils í kaflanum sem er ætlaður heilbrigðisstarfsfólki.

Áður en lyfið er notað á brunasár er NexoBrid dufti blandað í hlaup. Það ætti að nota innan 15 mínútna eftir blöndun.

- NexoBrid verður notað á sárasvæði sem er hreint, rakt og laust við blöðrur.
- Önnur lyf (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjoð) verða fjarlægð af sárasvæðinu áður en NexoBrid er notað.
- Áður en NexoBrid er notað verður lín sem vætt hefur verið í sýkladrepanði lausn lagt á sárið í 2 klst.
- Þú munt fá viðeigandi lyf til þess að koma í veg fyrir og meðhöndla verki, minnst 15 mínútum áður en NexoBrid er notað.
- Eftir að búið er að fjarlægja NexoBrid og dauða vefinn af sárinu verður lín sem vætt hefur verið í sýkladrepanði lausn á lagt sárið í 2 klst. í viðbót.
- Hettuglasið með NexoBrid duftinu, glasið með hlaupinu og tilbúna NexoBrid hlaupið skal aðeins nota á einn sjúkling.

Ef of mikið magn af NexoBrid er notað

Ef of mikið magn er notað af NexoBrid hlaupinu á brunasár má strjúka burt umfram magn af hlaupinu.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð kunna að koma fram gagnvart NexoBrid og þau geta til dæmis valdið öndunarerfiðleikum, þota í húð, ofsakláða, húðroða, lágum blóðþrýstingi, hröðum hjartslætti og ógleði/uppköstum/magakrampa eða fleiri en einu þessara einkenna í einu. Ef vart verður við þessi einkenni eða merki skal láta lækinn eða umönnunaraðila vita tafarlaust.

Mjög algengar aukaverkanir (kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti

Algengar aukaverkanir (kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Verkir (jafnvel þótt lyf séu notuð til þess að koma í veg fyrir eða draga úr verkjum sem koma fram þegar brenndur vefur er fjarlægður)
- Sýking í brunasári
- Fylgikvillar sárs, þar með talið: opnun sárs, uppþornun sárs og húðágræðslur sem brotna niður og gróa ekki almennilega

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig NexoBrid skal geymt

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota NexoBrid eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum af hettuglasi, glasi og öskju á eftir “Fyrnist”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið við (2°C-8°C).

NexoBrid verður að geyma í uppréttri stöðu til þess að hlaupið haldist á botni glassins og í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

NexoBrid á að nota innan 15 mínútna eftir að duftið er blandað við hlaupið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

NexoBrid inniheldur

- Virka innihaldsefnið er (í duftinu í hettuglasinu) þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni: 5 g, sem jafngilda 0,09 g/g af þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni eftir blöndun. Önnur innihaldsefni eru: ammóníumsúlfat og ediksýra í dufti, og karbómer 980, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf í hlaupi.

Lýsing á útliti NexoBrid og pakkningastærðir

NexoBrid fæst sem duft og hlaup fyrir hlaup (duft í hettuglasi (5 g) og hlaup í glasi (50 g)), pakkning með 1 einingu (í hverri pakkningu er eitt hettuglas með dufti og eitt glas með hlaupi).

Duftið er beinhvítt eða ljósdrapplitað og hlaupið er tært og litlaust.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:
MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Þýskaland

Gyártó:
Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
D-48155 Münster
Németország

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH
Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH
Τηλ: +44 1423 853980

Österreich

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

România

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +44 1423 853980

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim. Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Blöndun og lyfjagjöf

Frá örverufræðilegu sjónarmiði og þar sem ensímavirkni lyfsins losnar smátt og smátt eftir blöndun skal nota blandað lyfið tafarlaust eftir blöndun (innan 15 mínútna).

NexoBrid skal nota á hreint og rakt sár sem laust er við keratín (blöðrur fjarlægðar).

Fjarlægja þarf lyf sem notuð eru staðbundið (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjoð) af sárinu og hreinsa þarf sárið áður en NexoBrid er notað.

Undirbúningur sjúklings og sárs

- Sár sem nemur ekki meira en 15% heildarlíkamsyfirborðs má meðhöndla með NexoBrid.
- Notast þarf við venjulegar aðferðir til fyrirbyggjandi verkjastillingar ef skipta þarf um mikið magn af líni; hefja skal slíkt minnst 15 mínútum fyrir notkun NexoBrid.
- Hreinsa þarf sárið vandlega og fjarlægja keratínlagið af yfirborðinu eða blöðrur af sárinu, þar sem keratínið einangrar brunaskorpuna þannig að hún kemst ekki í beina snertingu við NexoBrid og kemur því í veg fyrir að NexoBrid geti fjarlægt brunaskorpuna.
- Legga þarf á lín vætt sýkladrepandi lausn í 2 klst.
- Fjarlægja þarf öll sýkladrepandi lyf til staðbundinnar notkunar áður en NexoBrid er notað. Leifar sýkladrepandi lyfja kunna að trufla virkni NexoBrid með því að draga úr verkun þess.

- Bera þarf sæft paraffín smyrslu sem límlag umhverfis svæðið þar sem fjarlægja á brunaskorpu, nokkra sentimetra utan við meðferðarsvæðið (með notkun skammtara). Paraffínlagið má ekki komast í snertingu við meðferðarsvæðið, því ef það er lagt yfir brunaskorpuna einangrar það hana þannig að hún kemst ekki í beina snertingu við NexoBrid. Til þess að koma í veg fyrir hugsanlega ertingu á skaddaðri húð með snertingu við NexoBrid fyrir slysi, og hugsanlega blæðingu úr sárbeði, skal verja sárasvæði eins og sundurtætt sár eða skurðsár þar sem brunaskorpa var fjarlægð með lagi af sæfðu feitu smyrslu eða feitum sáraumbúðum (t.d. vaselíngrisju).
- Úða þarf sæfðri, jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn á brunasárið. Halda þarf sárinu röku meðan lyfið er borið á.

Blöndun NexoBrid hlaups (dufti blandað við hlaup)

- NexoBrid duftið og hlaupið eru sæfð. Blanda þarf NexoBrid duftinu við hlaupið með smitgát. Ekki skal anda að sér duftinu.
- Opna þarf hettuglasið með NexoBrid duftinum með því að rífa állokið varlega af og fjarlægja gúmmítappann.
- Opna þarf glasið með hlaupinu og ganga þarf úr skugga um að innsiglihringurinn sé rétt að losna af lokinu á glasinu. Ef innsiglihringurinn hefur þegar losnað af lokinu fyrir opnun þarf að fleygja glasinu og nota annað glas með hlaupi.
- Flytja þarf NexoBrid duftið yfir í viðeigandi glas með hlaupi.
- Blanda þarf NexoBrid duftinu og hlaupinu vandlega saman þannig að þau verði að einsleitri, örlítið drapplitri eða örlítið brúnni blöndu. Til þess þarf venjulega að blanda NexoBrid duftinu og hlaupinu saman í 1 til 2 mínútur.
- Blanda skal NexoBrid hlaupið við rúm sjúklings.

Notkun NexoBrid

- Innan 15 mínútna eftir blöndun þarf að bera NexoBrid staðbundið á brunasárið, í 1,5 til 3 millimetra þykku lagi.
- Síðan þarf að hylja sárið með sæfðu líni með loftþéttri filmu sem límist við sæfða límlagið sem borið var á samkvæmt ofangreindum leiðbeiningum (sjá *Undirbúningur sjúklings og sárs*). NexoBrid hlaupið á að fylla loftþétta línið alveg og gæta skal þess vandlega að ekkert loft sé til staðar undir loftþétta líninu. Með því að þrýsta varlega á loftþétta línið á þeim stöðum sem það snertir límlagið má tryggja að loftþétta filman festist við sæfða límlagið og að NexoBrid tolli fullkomlega á meðferðarsvæðinu.
- Hylja þarf umbúið sárið með lausu, þykku og mjúku líni sem haldið er á sínum stað með sárabindi.
- Línið þarf að vera á sínum stað í 4 klst.

NexoBrid fjarlægt

- Gefa þarf viðeigandi lyf til fyrirbyggjandi verkjastillingar.
- Eftir 4 klst. meðferð með NexoBrid skal fjarlægja loftþétta línið með smitgát.
- Fjarlægja þarf límlagið með sæfðu áhaldi með ávöllum brúnum (t.d. tunguspaða).
- Fjarlægja þarf uppleystu brunaskorpuna af sárinu með því að strjúka hana burt með sæfðu áhaldi með ávöllum brúnum.
- Strjúka þarf sárið vandlega, fyrst með stórri og þurri, sæfðri grisju eða þurrku og síðan með sæfðri grisju eða þurrku sem vætt hefur verið með sæfðri jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Nudda þarf meðferðarsvæðið þar til bleikleitt yfirborð með smáblæðingum eða hvítum vef kemur í ljós. Nudd losar ekki viðloðandi óuppleysta brunaskorpu á svæðum þar sem brunaskorpa er enn til staðar.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladrepandi lausn í 2 klst. í viðbót.

Umönnun sára eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður

- Þekja skal svæðið strax með tímabundnu eða varanlegu húðlíki eða líni til að koma í veg fyrir ofþornun og/eða myndun brunaskorpu og/eða sýkingu.

- Áður en húðin er hulin á varanlegan hátt eða tímabundið húðlíki er látið yfir svæði þar sem nýbúið er að fjarlægja lífvana vef með ensímum skal hreinsa svæðið með ensímum og leggja á rennblautt lín sem þornar sjálfkrafa.
- Áður en ágræðsla er hafin eða bráðabirgða umbúðir settar á skal hreinsa og endurglæða opið sárið með því t.d. að bursta eða skrapa það svo að línið tolli við.
- Fullþykktar og djúp brunasár skulu fá eigin húðflutning strax eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður með NexoBrid. Íhuga skal vandlega að láta varanlegt húðþekju yfir (t.d. eigin húðflutning) á djúpt hlutþykktar brunasár strax eftir að hreinsað hefur verið með NexoBrid.

Ráðleggingar varðandi örugga meðhöndlun

Hvert NexoBrid hettuglas, hlaup eða blandað hlaup skal aðeins nota á einn sjúkling.

Tilkynnt hefur verið um að einstaklingar sem meðhöndla brómelaín við vinnu sína geti orðið fyrir næmingu. Næming getur hafa komið til vegna innöndunar brómelaíndufts. Ofnæmisviðbrögð gagnvart brómelaíni eru meðal annars bráðaofnæmisviðbrögð og önnur viðbrögð sem koma undireins með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi. Þetta ber að hafa í huga þegar NexoBrid duftinu er blandað við hlaupið.

Forðist snertingu við augu fyrir slysi. Ef efnið kemst í augu skal skola augun með miklu magni af vatni í minnst 15 mínútur. Ef NexoBrid kemst í snertingu við húð skal skola það af með vatni.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Viðauki IV

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfis

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni, eru vísindalegar niðurstöður CHMP eftirfarandi:

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfa

Tilgreint var um tvö tilfelli af blæðingu úr skurðsárum eftir brunaskorpunám eftir að NexoBrid var borið á húð nálægt sárunum. Í hvorugu tilfellum var notast við einangrunarefni til þess að vernda sárin á meðan að borið var á húð. Það er vegna þessara tengsla í tíma að hægt sé að segja að orsakasamband við gjöf NexoBrid sé hugsanlegt í þessum tveimur tilfellum. Þar af leiðandi telst nauðsynlegt að fylgja leiðbeiningum varðandi undirbúning á lyfjagjöf með NexoBrid, eins og sjá má í kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs. Taka þarf fram að svæði þar sem brunaskorpa hefur áður verið fjarlægð þurfi að vernda frá NexoBrid með sæfðu feitu lagi/sáraumbúðum til þess að koma í veg fyrir bæði ertingu og blæðingu. Þar að auki skal leiðrétta upplýsingar í samræmi sem ætlaðar eru heilbrigðisstarfsfólki og má finna aðeins í fylgiseðli og í fræðsluefni.

CHMP er sammála vísindalegri niðurstöðu PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.