

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og gel til gel.

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

### 4.2 Dosering og administration

NexoBrid bør kun appliceres af trænet sundhedspersonale på specialiserede brandsårsafdelinger.

#### Dosering

2 g NexoBrid pulver i 20 g gel appliceres på et brandsårsområde på 100 cm<sup>2</sup>.

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

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

En anden og efterfølgende applikation anbefales ikke.

#### Specielle populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen information om anvendelsen af NexoBrid til patienter med nedsat nyrefunktion. Disse patienter skal overvåges nøje.

##### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen information om anvendelsen af NexoBrid til patienter med nedsat leverfunktion. Disse patienter skal overvåges nøje.

##### *Ældre patienter*

Erfaring med NexoBrid hos ældre patienter (>65 år) er begrænset. En vurdering af risk/benefit-forholdet skal tage den større hyppighed af samtidig sygdom eller anden lægemiddelbehandling hos ældre i betragtning. En dosisjustering er ikke nødvendig.

#### *Pædiatrisk population*

NexoBrids sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

NexoBrid er ikke indiceret til anvendelse hos patienter under 18 år.

#### Administration

Kutan anvendelse.

Pulveret skal blandes med gelen og danne en ensartet gel før anvendelse.

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

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

Se pkt. 6.6 for instruktioner i forberedelse af NexoBrid gel.

#### *Forberedelse af patient og sårområde*

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

- Smertebehandling skal anvendes efter sædvanlig praksis for en omfattende udskiftning af bandagen. Den skal påbegyndes mindst 15 minutter før applikation af NexoBrid.
- Såret skal renses grundigt og det overfladiske keratinlag eller blærer fra sårområdet skal fjernes, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og forhindre, at sårskorpen fjernes af NexoBrid.
- Gaze vædet med en antibakteriel opløsning skal lægges i 2 timer.
- Alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler skal fjernes før NexoBrid appliceres. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan påvirke NexoBrids aktivitet ved at sænke virkningen.
- Det område sårskorpen skal fjernes fra, skal omgives med en steril adhæsiv barriere af paraffin-salve, ved at applicere det et par centimeter uden for behandlingsområdet (ved hjælp af en dispenser). Paraffinlaget må ikke komme i kontakt med det område, der skal behandles, så der undgås at dække sårskorpen, hvilket ville føre til, at sårskorpen ikke kommer i direkte kontakt med NexoBrid.  
For at undgå mulig irritation af afskrabet hud ved utilsigtet kontakt med NexoBrid og mulig blødning fra sårlejet, bør akutte sårområder som lacerationer eller escharotomi indsnit beskyttes af et lag af en steril fedtsalve eller fedtholdig forbindelse (fx gazebind med vaseline).
- Steril isotonisk natriumchlorid-opløsning 9 mg/ml (0,9 %) skal stænkes på brandsåret. Såret skal holdes fugtigt i løbet af applikationsproceduren.

#### *Applikation af NexoBrid*

- NexoBrid skal appliceres topikalt til det vædede brandsår i løbet af 15 minutter efter blanding, med en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret skal dernæst dækkes med en steril, okkluderende bandage af film, der klæber til det sterile, klæbende barrieremateriale, der blev appliceret efter den ovenstående vejledning (se *Forberedelse af patient og sårområde*). NexoBrid gel skal fylde hele den okkluderende bandage, og der skal udvises særlig omhyggelighed, så der ikke er luft under denne okkluderende bandage. Et forsigtigt tryk på den okkluderende bandage på det område, der har kontakt med den klæbende barriere vil sikre, at den okkluderende film og den sterile klæbende barriere er klæbet sammen, og at NexoBrid er helt afgrænset til behandlingsområdet.

- Det bandagerede sår skal dækkes med en løs, tyk, luftig bandage, der holdes på plads med en forbindelse.
- Bandagen skal blive på plads i 4 timer.

#### *Fjernelse af NexoBrid*

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

#### *Sårpleje efter débridement*

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

NexoBrid bør ikke anvendes til:

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

#### Anvendelse til patienter med hjerte/lunge-sygdom eller lungesygdom

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

De generelle principper for korrekt behandling af brandsår skal følges, når NexoBrid bruges. Dette indbefatter eksponeret væv, der skal dækkes med korrekte metoder til sårbehandling.

#### Forbrændinger, hvor der er begrænset eller ingen erfaring

Der er ingen erfaring med anvendelsen af NexoBrid til:

- forbrændinger i det perianale og genitale område.
- elektriske forbrændinger.

Der er begrænset information om anvendelsen af NexoBrid til forbrændinger i ansigtet.

NexoBrid bør anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter. Øjnene skal nøje beskyttes under behandling af ansigtsforbrændinger med en klæbende barriere af petroleumssalve.

Der er begrænsede farmakokinetiske data hos patienter med et TBSA på over 15 %. Grundet sikkerhedsovervejelser (se også pkt. 4, koagulopati) bør NexoBrid ikke appliceres på over 15 % af det totale kropsoverfladeareal (Total Body Surface Area, TBSA).

#### Forebyggelse af sårkomplikationer

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

Som for kirurgisk debrideret sårleje skal det debriderede område dækkes straks med midlertidige eller permanente huderstatninger eller bandager, for at forhindre udtørring og/eller dannelse af pseudo-sårskorper og/eller infektion. Når der udføres en permanent hudoverførsel (f. eks. autotransplantation) eller en midlertidig huderstatning (f. eks. en allotransplantation) til et frisk enzymatisk debrideret område, skal det debriderede sårleje omhyggeligt rengøres og opfriskes, f. eks. ved at børste eller skrabe det, så bandagen kan klæbe fast.

#### Øjenbeskyttelse

Direkte kontakt med øjnene bør undgås. Hvis der er en risiko for øjenkontakt, skal patientens øjne beskyttes med en fedtet øjensalve.

Hvis der forekommer øjeneksponering, skylles de eksponerede øjne med rigelige mængder vand i mindst 15 minutter.

#### Overfølsomhedsreaktioner, hudeksponering

Der er blevet indberettet tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (med manifestationer som udslæt, erytem, hypotension, takykardi) hos patienter, der gennemgår debridering med NexoBrid.

Der er blevet rapporteret om allergiske reaktioner over for bromelain i litteraturen (herunder anafylaktiske reaktioner og andre akutte reaktioner med manifestationer som bronkospasme, angioødem, urticaria, mukosale reaktioner og mave-tarm-reaktioner). Desuden er der en forsinket allergisk hudreaktion (cheilitis) efter længerevarende hudeksponering (mundskyl), samt en mistænkt sensibilisering efter oral eksponering og efter gentagen luftvejseksposering på arbejdspladsen.

Muligheden for, at NexoBrid (et proteinprodukt) forårsager sensibilisering skal tages med i overvejelserne, når patienterne igen eksponeres over for bromelain-holdige præparater på et senere tidspunkt. Det anbefales ikke at anvende NexoBrid til efterfølgende brandskader.

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

### Krydssensibilisering

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

### Koagulopati

Det er ukendt, om applikation af NexoBrid har nogen klinisk relevant virkning på hæmostase. I litteraturen er der blevet rapporteret en øget hjertefrekvens (herunder takykardi), reduktion af trombocyttaggregation og plasma-fibrinogenniveauer og en moderat forhøjelse i partiel tromboplastintid og protrombintider som mulige virkninger efter oral administration af bromelain. *In vitro*-data og data fra dyrestudier tyder på, at bromelain også kan fremme fibrinolyse. I løbet af den kliniske udvikling af NexoBrid var der ingen indikation for en øget blødningstendens eller blødning på området med débridement.

NexoBrid bør anvendes med forsigtighed hos patienter med koagulationsforstyrrelser, lavt trombocytantal og øget blødningsrisiko af andre årsager end ulcus ventriculi og sepsis. Patienterne bør overvåges for mulige tegn på koagulationsforstyrrelser.

### Overvågning

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

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

### Fjernelse af alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler før applikation af NexoBrid

Alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler skal fjernes, før NexoBrid appliceres. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan påvirke NexoBrids aktivitet ved at sænke virkningen.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med NexoBrid.

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af NexoBrid til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige til at kunne vurdere NexoBrids potentiale til at påvirke embryonal/føtal udvikling (se pkt. 5.3).

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke relevant.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger ved anvendelse af NexoBrid er lokale smerter og forbigående pyreksi/hypertermi. Når NexoBrid blev anvendt i et program, som omfattede anbefalet forebyggende analgesi efter rutinemæssig praksis ved omfattende udskiftning af bandage hos patienter med brandsår samt antibakteriel vædning af behandlingsområder før og efter applikation af NexoBrid (se pkt. 4.2), blev der rapporteret smerter hos 3,6 % af patienterne, pyreksi/hypertermi hos 19,1 % af patienterne. Hyppigheden af smerter og pyreksi/hypertermi var større uden disse forholdsregler (se nedenfor).

##### Liste over bivirkninger i tabelform

De følgende definitioner gælder for hyppighedsterminologien, som herefter anvendes:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Meget sjældnen (< 1/10.000)

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

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

En stjerne (\*) indikerer, at yderligere information om de respektive bivirkninger gives nedenunder listen over bivirkninger.

#### *Infektioner og parasitære sygdomme*

Almindelig: Sårinfektion

#### *Hud og subkutane væv*

Almindelig: Sårkomplikation\*

#### *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Meget almindelig: Pyreksi/hypertermi\*

Almindelig: Lokale smerter\*

#### *Immunsystemet*

Ikke kendt: Alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylakse

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Pyreksi/hypertermi*

I studier, der implementerer rutinemæssig antibakteriel vædning af behandlingsområdet før og efter applikation af NexoBrid (se pkt. 4.2) blev pyreksi eller hypertermi rapporteret hos 19,1 % af patienterne behandlet med NexoBrid, og hos 15,8 % af kontrolpatienterne, der blev behandlet i henhold til standardpraksis. I NexoBrid-gruppen blev bivirkningen klassificeret som let, moderat eller svær hos hhv. 9,1 %, 9,1 % og 0 % af patienterne.

I studier uden antibakteriel vædning blev pyreksi eller hypertermi rapporteret hos 35,6 % af patienterne behandlet med NexoBrid, sammenlignet med 18,6 % af kontrolpatienterne. I NexoBrid-gruppen blev bivirkningen klassificeret som let, moderat eller svær hos hhv. 30,0 %, 5,6 % og 1,1 % af patienterne.

#### *Smerter*

I studier, hvor NexoBrid-programmet omfattede anbefalet præventiv analgetisk behandling som rutinemæssig praksis for omfattende bandageskift hos patienter med brandsår (se pkt. 4.2) blev lokale smerter rapporteret hos 3,6 % af patienterne behandlet med NexoBrid, og hos 4,0 % af kontrolpatienterne, der blev behandlet i henhold til standardpraksis. I NexoBrid-gruppen blev bivirkningen klassificeret som let, moderat eller svær hos hhv. 0,9 %, 0,9 % og 1,8 % af patienterne.

I studier, hvor der blev givet analgetika til NexoBrid-behandlede patienter efter behov, blev der rapporteret om lokale smerter hos 23,3 % af patienterne i behandling med NexoBrid og hos 11,4 % af kontrolpatienterne. I NexoBrid-gruppen blev bivirkningen klassificeret som let, moderat eller svær hos hhv. 6,7 %, 7,8 % og 8,9 % af patienterne.

#### *Sårkomplikationer*

I fase 2- og fase 3 kliniske studier blev der hyppigere rapporteret visse former for sårkomplikationer i NexoBrid-gruppen end i den gruppe, der blev behandlet i henhold til studiecentrenes standardbehandling (Standard of Care, SOC). Disse hændelser omfatter: dybere sår eller udtørring (dekomposition) hos 5 patienter (2,4 %) med NexoBrid og 0 med SOC samt (delvis) transplantationssvigt hos 6 patienter (2,9 %) med NexoBrid og 2 (1,6 %) med SOC (se pkt. 4.4).

### Generelle infektioner



I fase 2 og fase 3 kliniske studier blev generelle infektioner (ikke sårrelaterede, f.eks. urinvejsinfektioner, virale infektioner) rapporteret hyppigere i NexoBrid-gruppen (0,147 hændelser pr. patient) end i gruppen, der blev behandlet i henhold til SOC (0,079 hændelser pr. patient).

### Pædiatrisk population

Der er kun begrænsede sikkerhedsdata fra brugen i den pædiatriske population. Fra disse data forventes det, at den samlede sikkerhedsprofil hos børn i alderen 4 år og derover og hos unge er sammenlignelig med profilen hos voksne.

### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Koncentratet af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain er et debriderende stof, der appliceres topikalt for at fjerne sårskorper i dybe forbrændinger af delvis eller fuld tykkelse.

### Virkningsmekanisme

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

### Klinisk virkning

I løbet af den kliniske udvikling blev i alt 362 patienter behandlet med koncentratet af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain.

Virningen af NexoBrid hos mennesker blev evalueret, sammenlignet til standardbehandling, i et randomiseret, multicenter, multinationalt, åbent, bekræftende fase 3-studie af indlagte patienter med dybe termiske forbrændinger af delvis og/eller fuld tykkelse på 5 til 30 % af det samlede kropsoverfladeareal (Total Body Surface Area, TBSA), men med et samlet brandsårsområde på ikke over 30 % af TBSA.

NexoBrid (2 g/100 cm<sup>2</sup>, svarende til 0,02 g/cm<sup>2</sup>) blev anvendt som beskrevet i pkt. 4.2.

Standardbehandlingen bestod i primær kirurgisk excision og/eller ikke-kirurgisk débridement med topikale lægemidler, der inducerer maceration og autolyse af sårskorpen i henhold til standardpraksis for hvert studiecenter.

Aldersintervallet i gruppen, der blev behandlet med NexoBrid, var 4,4 til 55,7 år. Aldersintervallet i SOC-gruppen var 5,1 til 55,7 år.

Effektiviteten til at fjerne sårskorpen blev evalueret ved at bestemme procentdelen af sårområdet, hvor der var sårskorpe tilbage, der krævede yderligere fjernelse ved excision eller dermabrasion, og det procentvise sårområde, hvor kirurgisk fjernelse var nødvendig.

Virkingen af timing på fjernelse af sårskorpen blev evalueret hos patienter med vellykket fjernelse af sårskorpen (med mindst 90 % fjernelse af sårskorpe fra alle sår på en patient) ved at bestemme tidsintervallet fra skaden samt fra det informerede samtykke til en vellykket fjernelse.

De kombinerede primære endepunkter for analysen for virkning var:

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

Dette endepunkt kan kun evalueres for dybe sår af delvis tykkelse uden områder med helhudssår, da helhudsforbrændinger altid kræver transplantation.

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

	<b>NexoBrid</b>	<b>SOC</b>	<b>p-værdi</b>
<b>Dybe sår af delvis tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)</b>			
Antal sår	106	88	
% af sår, der krævede operation	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion <sup>1</sup> (gennemsnit ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Dybe sår af delvis tykkelse, der autotransplanteres*</b>			
Antal sår	106	88	
% sår, der autotransplanteres	17,9 %	34,1 %	0,0099
% af sårområde, der autotransplanteres (gennemsnit ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
<b>Dybe sår af delvis og/eller fuld tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)</b>			
Antal sår	163	170	
% af sår, der kræver operation	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion <sup>1</sup> (gennemsnit ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Tid til fuldstændig sårlukning (tid fra ICF**)</b>			
Antal patienter <sup>2</sup>	70	78	
Dage til lukning af sidste sår (gennemsnit ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Tid til en vellykket fjernelse af sårskorpen</b>			
Antal patienter	67	73	
Dage (gennemsnit ± SD) fra skade	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dage (gennemsnit ± SD) fra samtykke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001

Patienter, hvor der ikke blevet rapporteret en vellykket fjernelse af sårskorpen	7	8	
--	---	---	--

<sup>1</sup> Målt ved første operation, hvis der var mere end en operation.

<sup>2</sup> Alle randomiserede patienter, hvor der er tilgængelige data om fuldstændig sårlukning.

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

\*\* Informeret samtykkeerklæring

Den følgende tabel viser resultater for blandede sår. Sammenligninger for blandede sår bør fortolkes med forsigtighed, da de er baseret på grupper, som ikke er helt randomiserede, og de blandede sår, der blev behandlet med NexoBrid, var generelt større og havde større områder af fuld tykkelse.

### Blandede sår (med områder af delvis og fuld tykkelse), der kræver excision/dermabrasion (operation)

	NexoBrid (antal sår)	SOC (antal sår)
% sår, der kræver operation	41,7 % (20/48)	78,3 % (47/60)
% af sårområde, der gennemgår excision eller dermabrasion	25,5 % (n=48)	64,0 % (n=60)

### Blandede sår (med områder af delvis og fuld tykkelse), der autotransplanteres

	NexoBrid (antal sår)	SOC (antal sår)
<b>Alle blandede sår baseline-karakteristika</b>	48 sår	60 sår
<b>Størrelse:</b> % gennemsnit TBSA	7,43	6,33
<b>Dybde:</b>		
Overfladisk (% TBSA)	0,67	0,92
DPT (% TBSA)	3,85	3,13
FT (% TBSA)	2,90	2,29
Forekomst af autotransplantation	70,8 % (34/48)	63,3 % (38/60)
% sårområde, der autotransplanteres	55,5 % (n=48)	45,8 % (n=60)

Den følgende tabel viser tiden til fuldstændig sårlukning fra debrideringen påbegyndes.\*

Sårtype	NexoBrid	SOC
	Dage (gennemsnit ± SD) (antal sår)	Dage (gennemsnit ± SD) (antal sår)
Alle sår (ITT <sup>1</sup> )	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Ikke autotranplanterede sår (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Autotransplanterede sår (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Sår af dyb, partiel tykkelse	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)

Helhudssår	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Blandede sår (af dyb, partiel og fuld tykkelse)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Blandede sår uden autotransplantation	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Blandede sår med autotransplantation	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

\*Disse sammenligninger bør fortolkes med forsigtighed, da der er baseret på grupper, som ikke er helt randomiserede.

<sup>1</sup> ITT (Intent To Treat-population): alle randomiserede patienter

Forskellen i tiden til fuldstændig sårlukning er hovedsageligt relateret til sårplejestrategien, som lægen anvender, hvor et forsøg på at minimere transplantation og give tid til spontan epitelialisering af sårområder, der stadig har dermis, kan forlænge tiden til første autotransplantation (tid til autotransplantation: NexoBrid: 14,7 dage vs. SOC: 5,9 dage) og dermed forlænge en fuldstændig sårlukning.

#### *Pædiatrisk population*

En oversigt over data for virkning, der blev genereret i dette studie fra en undergruppeanalyse for børn og unge, gives nedenfor. De tilgængelige data er begrænsede, og NexoBrid bør ikke anvendes til patienter under 18 år.

	NexoBrid	SOC	p-værdi
<b>Dybe sår af delvis tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)</b>			
Antal sår	23	22	
% af sår, der krævede operation	21,7 %	68,2 %	0,0017
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion <sup>1</sup> (gennemsnit ± SD)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
<b>Dybe sår af delvis tykkelse, der autotransplanteres*</b>			
Antal sår	23	22	
% sår, der autotransplanteres	21,7 %	31,8 %	0,4447
% af sårområde, der autotransplanteres (gennemsnit ± SD)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
<b>Dybe sår af delvis og/eller fuld tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)</b>			
Antal sår	29	41	
% af sår, der kræver operation	20,7 %	78 %	<0,0001
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion <sup>1</sup> (gennemsnit ± SD)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
<b>Tid til fuldstændig sårlukning (tid fra ICF**)</b>			
Antal patienter <sup>2</sup>	14	15	
Dage til lukning af sidste sår (gennemsnit ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Tid til en vellykket fjernelse af sårskorpen</b>			
Antal patienter	14	15	
Dage (gennemsnit ± SD) fra skade	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dage (gennemsnit ± SD) fra samtykke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001

Patienter, hvor der ikke blevet rapporteret en vellykket fjernelse af sårskorpen	0	1	
--	---	---	--

<sup>1</sup> Målt ved første operation, hvis der var mere end en operation.

<sup>2</sup> Alle randomiserede patienter, hvor der er tilgængelige data om fuldstændig sårlukning.

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

\*\* Informeret samtykkeerklæring

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med NexoBrid i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med behandling af forbrændinger af ekstern kropsoverflade (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Graden af systemisk absorption fra et brandsår,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC og  $t_{1/2}$  for bromelain fra NexoBrid er blevet undersøgt hos 16 brandsårspatienter med termiske forbrændinger af delvis tykkelse (mellem og dybe dermale). I gennemsnit var TBSA 10 %. 60 % af det behandlede sårområde var af delvis tykkelse og/eller af fuld tykkelse. NexoBrid blev appliceret én gang til brandsår med en dosis på 2 g NexoBrid pulver/20 g gel/100 cm<sup>2</sup> hud.

NexoBrid serum-koncentrationerne blev bestemt ved hjælp af en modificeret sandwich electrochemiluminescence (ECL) immunoassay.

Det applicerede totale dosisinterval var 5 til 30 g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain fra NexoBrid. Hos 4 patienter, der fik en dosis på hhv. 5, 9, 12 og 17 g, var der indikationer for markant højere systemisk absorption.

$C_{max}$  var  $6.020 \pm 5.020$  ng/ml (gennemsnit  $\pm$  SD) for gruppen med 15 patienter, med et interval på 888 til 15.700 ng/ml. Hos de 4 patienter med indikationer af højere absorption lå dosisnormaliseret  $C_{max}$  i intervallet fra 788-900 ng/ml pr. Gram NexoBrid. Hos de andre patienter lå dosisnormaliseret  $C_{max}$  intervallet fra 141-523 ng/ml pr. Gram NexoBrid.

En  $C_{max}$  på 40 µg/ml kan være mulig hos personer, der fik administreret NexoBrid under licensbetingelser, når det tages i betragtning, at farmakokinetikken kun er blevet evalueret hos patienter med overvejende overfladiske forbrændinger, der fik halvdelen af den maksimale dosis.

AUC fra tidspunktet nul til 48 timer efter administration ( $AUC_{last}$ ) var  $43.400 \pm 46.100$  ngh/ml (gennemsnit  $\pm$  SD) for gruppen på 15 patienter, med et interval på 4.560-167.000 ngh/ml. Hos patienterne med indikationer for højere absorption lå dosisnormaliseret (pr. Gram NexoBrid)  $AUC_{last}$  i intervallet fra 4.500-9.820 ngh/ml pr. gram NexoBrid. Hos de andre patienter lå dosisnormaliseret  $AUC_{last}$  i intervallet fra 887-3.930 ngh/ml pr. Gram NexoBrid.

Disse resultater for  $C_{max}$  og  $AUC_{last}$  indikerer, at systemisk absorption både kan afhænge af den applicerede NexoBrid-dosis (proportional med det dækkede sårområde) og andre patientspecifikke faktorer.

$T_{max}$  for 10 ud af de 15 patienter var 2 timer og hos 5 patienter var  $T_{max}$  4 timer.

### Fordeling

Ifølge en rapport fra litteraturen bindes ca. 50 % af bromelain i plasma til humane plasma-antiproteinaser  $\alpha_2$ -makroglobulin og  $\alpha_1$ -antichymotrypsin.

### Elimination:

Terminal halveringstid (bestemt med data fra 16 til 48 timer efter dosis for 12 patienter) var  $11,7 \pm 3,5$  timer (gennemsnit  $\pm$  SD), med et interval fra 8,5 til 19,9 timer.

#### *Pædiatrisk population*

Farmakokinetiske parametre og absorptionsgraden er ikke blevet undersøgt hos børn.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

NexoBrid var veltolereret efter applikation på intakt mini-grisehud, men forårsagede svær irritation og smerter efter applikation på beskadiget (afskrabet) hud.

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

NexoBrid pulver  
Ammoniumsulfat  
Eddikesyre

Gel  
Carbomer 980  
Dinatriumphosphat, vandfri  
Natriumhydroxid  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Topikalt applicerede lægemidler (såsom sølvsulfadiazin eller povidon-jod) på sårområdet skal fjernes, og såret skal renses før applikation af NexoBrid. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan påvirke NexoBrids aktivitet ved at sænke virkningen.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

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

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

Må ikke nedfryses.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas med pulver og 1 flaske gel.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der er rapporter om eksponering over for bromelain på arbejdspladsen, hvilket førte til sensibilisering. Sensibiliseringen kan have opstået på grund af indånding af bromelain-pulver. Allergiske reaktioner over for bromelain omfatter anafylaktiske reaktioner og andre akutte reaktioner med manifestationer som bronkospasme, angioødem, urticaria, mukosale reaktioner og mave-tarm-reaktioner. Dette bør overvejes, når NexoBrid pulver blandes med gelen. Pulveret må ikke indåndes. Se også pkt. 4.4.

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

### Forberedelse af NexoBrid gel (blanding af pulveret med gelen)

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

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

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MediWound Germany GmbH  
Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Tyskland

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/803/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18 December 2012

Dato for seneste fornyelse: 10. November 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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



▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og gel til gel.

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

### 4.2 Dosering og administration

NexoBrid bør kun appliceres af trænet sundhedspersonale på specialiserede brandsårsafdelinger.

#### Dosering

5 g NexoBrid pulver i 50 g gel appliceres på et brandsårsområde på 250 cm<sup>2</sup>.

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

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

En anden og efterfølgende applikation anbefales ikke.

#### Specielle populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen information om anvendelsen af NexoBrid til patienter med nedsat nyrefunktion. Disse patienter skal overvåges nøje.

##### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen information om anvendelsen af NexoBrid til patienter med nedsat leverfunktion. Disse patienter skal overvåges nøje.

##### *Ældre patienter*

Erfaring med NexoBrid hos ældre patienter (>65 år) er begrænset. En vurdering af risk/benefit-forholdet skal tage den større hyppighed af samtidig sygdom eller anden lægemiddelbehandling hos ældre i betragtning. En dosisjustering er ikke nødvendig.

#### *Pædiatrisk population*

NexoBrids sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

NexoBrid er ikke indiceret til anvendelse hos patienter under 18 år.

#### Administration

Kutan anvendelse.

Pulveret skal blandes med gelen og danne en ensartet gel før anvendelse.

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

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

Se pkt. 6.6 for instruktioner i forberedelse af NexoBrid gel.

#### *Forberedelse af patient og sårområde*

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

- Smertebehandling skal anvendes efter sædvanlig praksis for en omfattende udskiftning af bandagen. Den skal påbegyndes mindst 15 minutter før applikation af NexoBrid.
- Såret skal renses grundigt og det overfladiske keratinlag eller blærer fra sårområdet skal fjernes, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og forhindre, at sårskorpen fjernes af NexoBrid.
- Gaze vædet med en antibakteriel opløsning skal lægges i 2 timer.
- Alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler skal fjernes før NexoBrid appliceres. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan påvirke NexoBrids aktivitet ved at sænke virkningen.
- Det område sårskorpen skal fjernes fra, skal omgives med en steril adhæsiv barriere af paraffin-salve, ved at applicere det et par centimeter uden for behandlingsområdet (ved hjælp af en dispenser). Paraffinlaget må ikke komme i kontakt med det område, der skal behandles, så der undgås at dække sårskorpen, hvilket ville føre til, at sårskorpen ikke kommer i direkte kontakt med NexoBrid.  
For at undgå mulig irritation af afskrabet hud ved utilsigtet kontakt med NexoBrid og mulig blødning fra sårlejet, bør akutte sårområder som lacerationer eller escharotomi indsnit beskyttes af et lag af en steril fedtsalve eller fedtholdig forbindelse (fx gazebind med vaseline).
- Steril isotonisk natriumchlorid-opløsning 9 mg/ml (0,9 %) skal stænkes på brandsåret. Såret skal holdes fugtigt i løbet af applikationsproceduren.

#### *Applikation af NexoBrid*

- NexoBrid skal appliceres topikalt til det vædede brandsår i løbet af 15 minutter efter blanding, med en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret skal dernæst dækkes med en steril, okkluderende bandage af film, der klæber til det sterile, klæbende barrieremateriale, der blev appliceret efter den ovenstående vejledning (se *Forberedelse af patient og sårområde*). NexoBrid gel skal fylde hele den okkluderende bandage, og der skal udvises særlig omhyggelighed, så der ikke er luft under denne okkluderende bandage. Et forsigtigt tryk på den okkluderende bandage på det område, der har kontakt med den klæbende barriere vil sikre, at den okkluderende film og den sterile klæbende barriere er klæbet sammen, og at NexoBrid er helt afgrænset til behandlingsområdet.

- Det bandagerede sår skal dækkes med en løs, tyk, luftig bandage, der holdes på plads med en forbindelse.
- Bandagen skal blive på plads i 4 timer.

#### *Fjernelse af NexoBrid*

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

#### *Sårpleje efter débridement*

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

NexoBrid bør ikke anvendes til:

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

#### Anvendelse til patienter med hjerte/lunge-sygdom eller lungesygdom

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

De generelle principper for korrekt behandling af brandsår skal følges, når NexoBrid bruges. Dette indbefatter eksponeret væv, der skal dækkes med korrekte metoder til sårbehandling.

#### Forbrændinger, hvor der er begrænset eller ingen erfaring

Der er ingen erfaring med anvendelsen af NexoBrid til:

- forbrændinger i det perianale og genitale område.
- elektriske forbrændinger.

Der er begrænset information om anvendelsen af NexoBrid til forbrændinger i ansigtet.

NexoBrid bør anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter. Øjnene skal nøje beskyttes under behandling af ansigtsforbrændinger med en klæbende barriere af petroleumssalve.

Der er begrænsede farmakokinetiske data hos patienter med et TBSA på over 15 %. Grundet sikkerhedsovervejelser (se også pkt. 4, koagulopati) bør NexoBrid ikke appliceres på over 15 % af det totale kropsoverfladeareal (Total Body Surface Area, TBSA).

#### Forebyggelse af sårkomplikationer

I NexoBrid-studierne fik synlige hudrester tid til at hele ved spontan epitelialisering. I flere tilfælde opstod der ikke tilstrækkelig heling, og en autotransplantation var nødvendig på et senere tidspunkt, hvilket førte til betydelige forsinkelser i sårlukning, som forbindes med en øget risiko for sårrelaterede komplikationer. Derfor skal sår med områder af fuld tykkelse og dybe forbrændinger autotransplanteres snarest muligt efter débridement med NexoBrid (se pkt. 5.1 for studieresultater).

Det bør overvejes nøje at placere permanent hud (f.eks. autotransplantation) på sår af delvis tykkelse hurtigt efter débridement med NexoBrid. Se også pkt. 4.2 og 4.8.

Som for kirurgisk debrideret sårleje skal det debriderede område dækkes straks med midlertidige eller permanente huderstatninger eller bandager, for at forhindre udtørring og/eller dannelse af pseudo-sårskorper og/eller infektion. Når der udføres en permanent hudoverførsel (f. eks. autotransplantation) eller en midlertidig huderstatning (f. eks. en allotransplantation) til et frisk enzymatisk debrideret område, skal det debriderede sårleje omhyggeligt rengøres og opfriskes, f. eks. ved at børste eller skrabe det, så bandagen kan klæbe fast.

#### Øjenbeskyttelse

Direkte kontakt med øjnene bør undgås. Hvis der er en risiko for øjenkontakt, skal patientens øjne beskyttes med en fedtet øjensalve.

Hvis der forekommer øjeneksponering, skylles de eksponerede øjne med rigelige mængder vand i mindst 15 minutter.

#### Overfølsomhedsreaktioner, hudeksponering

Der er blevet indberettet tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (med manifestationer som udslæt, erytem, hypotension, takykardi) hos patienter, der gennemgår debridering med NexoBrid.

Der er blevet rapporteret om allergiske reaktioner over for bromelain i litteraturen (herunder anafylaktiske reaktioner og andre akutte reaktioner med manifestationer som bronkospasme, angioødem, urticaria, mukosale reaktioner og mave-tarm-reaktioner). Desuden er der en forsinket allergisk hudreaktion (cheilitis) efter længerevarende hudeksponering (mundskyl), samt en mistænkt sensibilisering efter oral eksponering og efter gentagen luftvejseksposering på arbejdspladsen.

Muligheden for, at NexoBrid (et proteinprodukt) forårsager sensibilisering skal tages med i overvejelserne, når patienterne igen eksponeres over for bromelain-holdige præparater på et senere tidspunkt. Det anbefales ikke at anvende NexoBrid til efterfølgende brandskader.

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

### Krydssensibilisering

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

### Koagulopati

Det er ukendt, om applikation af NexoBrid har nogen klinisk relevant virkning på hæmostase. I litteraturen er der blevet rapporteret en øget hjertefrekvens (herunder takykardi), reduktion af trombocyttaggregation og plasma-fibrinogenniveauer og en moderat forhøjelse i partiel tromboplastintid og protrombintider som mulige virkninger efter oral administration af bromelain. *In vitro*-data og data fra dyrestudier tyder på, at bromelain også kan fremme fibrinolyse. I løbet af den kliniske udvikling af NexoBrid var der ingen indikation for en øget blødningstendens eller blødning på området med débridement.

NexoBrid bør anvendes med forsigtighed hos patienter med koagulationsforstyrrelser, lavt trombocytantal og øget blødningsrisiko af andre årsager end ulcus ventriculi og sepsis. Patienterne bør overvåges for mulige tegn på koagulationsforstyrrelser.

### Overvågning

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

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

### Fjernelse af alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler før applikation af NexoBrid

Alle topikalt applicerede antibakterielle lægemidler skal fjernes, før NexoBrid appliceres. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan påvirke NexoBrids aktivitet ved at sænke virkningen.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med NexoBrid.

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af NexoBrid til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige til at kunne vurdere NexoBrids potentiale til at påvirke embryonal/føtal udvikling (se pkt. 5.3).

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke relevant.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger ved anvendelse af NexoBrid er lokale smerter og forbigående pyreksi/hypertermi. Når NexoBrid blev anvendt i et program, som omfattede anbefalet forebyggende analgesi efter rutinemæssig praksis ved omfattende udskiftning af bandage hos patienter med brandsår samt antibakteriel vædning af behandlingsområder før og efter applikation af NexoBrid (se pkt. 4.2), blev der rapporteret smerter hos 3,6 % af patienterne, pyreksi/hypertermi hos 19,1 % af patienterne. Hyppigheden af smerter og pyreksi/hypertermi var større uden disse forholdsregler (se nedenfor).

##### Liste over bivirkninger i tabelform

De følgende definitioner gælder for hyppighedsterminologien, som herefter anvendes:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Meget sjældnen (< 1/10.000)

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

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

En stjerne (\*) indikerer, at yderligere information om de respektive bivirkninger gives nedenunder listen over bivirkninger.

#### *Infektioner og parasitære sygdomme*

Almindelig: Sårinfektion

#### *Hud og subkutane væv*

Almindelig: Sårkomplikation\*

#### *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Meget almindelig: Pyreksi/hypertermi\*

Almindelig: Lokale smerter\*

#### *Immunsystemet*

Ikke kendt: Alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylakse

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Pyreksi/hypertermi*

I studier, der implementerer rutinemæssig antibakteriel vædning af behandlingsområdet før og efter applikation af NexoBrid (se pkt. 4.2) blev pyreksi eller hypertermi rapporteret hos 19,1 % af patienterne behandlet med NexoBrid, og hos 15,8 % af kontrolpatienterne, der blev behandlet i henhold til standardpraksis. I NexoBrid-gruppen blev bivirkningen klassificeret som let, moderat eller svær hos hhv. 9,1 %, 9,1 % og 0 % af patienterne.

I studier uden antibakteriel vædning blev pyreksi eller hypertermi rapporteret hos 35,6 % af patienterne behandlet med NexoBrid, sammenlignet med 18,6 % af kontrolpatienterne. I NexoBrid-gruppen blev bivirkningen klassificeret som let, moderat eller svær hos hhv. 30,0 %, 5,6 % og 1,1 % af patienterne.

#### *Smerter*

I studier, hvor NexoBrid-programmet omfattede anbefalet præventiv analgetisk behandling som rutinemæssig praksis for omfattende bandageskift hos patienter med brandsår (se pkt. 4.2) blev lokale smerter rapporteret hos 3,6 % af patienterne behandlet med NexoBrid, og hos 4,0 % af kontrolpatienterne, der blev behandlet i henhold til standardpraksis. I NexoBrid-gruppen blev bivirkningen klassificeret som let, moderat eller svær hos hhv. 0,9 %, 0,9 % og 1,8 % af patienterne.

I studier, hvor der blev givet analgetika til NexoBrid-behandlede patienter efter behov, blev der rapporteret om lokale smerter hos 23,3 % af patienterne i behandling med NexoBrid og hos 11,4 % af kontrolpatienterne. I NexoBrid-gruppen blev bivirkningen klassificeret som let, moderat eller svær hos hhv. 6,7 %, 7,8 % og 8,9 % af patienterne.

#### *Sårkomplikationer*

I fase 2- og fase 3 kliniske studier blev der hyppigere rapporteret visse former for sårkomplikationer i NexoBrid-gruppen end i den gruppe, der blev behandlet i henhold til studiecentrenes standardbehandling (Standard of Care, SOC). Disse hændelser omfatter: dybere sår eller udtørring (dekomposition) hos 5 patienter (2,4 %) med NexoBrid og 0 med SOC samt (delvis) transplantationssvigt hos 6 patienter (2,9 %) med NexoBrid og 2 (1,6 %) med SOC (se pkt. 4.4).

### Generelle infektioner

I fase 2 og fase 3 kliniske studier blev generelle infektioner (ikke sårrelaterede, f.eks. urinvejsinfektioner, virale infektioner) rapporteret hyppigere i NexoBrid-gruppen (0,147 hændelser pr. patient) end i gruppen, der blev behandlet i henhold til SOC (0,079 hændelser pr. patient).

### Pædiatrisk population

Der er kun begrænsede sikkerhedsdata fra brugen i den pædiatriske population. Fra disse data forventes det, at den samlede sikkerhedsprofil hos børn i alderen 4 år og derover og hos unge er sammenlignelig med profilen hos voksne.

### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Koncentratet af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain er et debriderende stof, der appliceres topikalt for at fjerne sårskorper i dybe forbrændinger af delvis eller fuld tykkelse.

### Virkningsmekanisme

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

### Klinisk virkning

I løbet af den kliniske udvikling blev i alt 362 patienter behandlet med koncentratet af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain.

Virningen af NexoBrid hos mennesker blev evalueret, sammenlignet til standardbehandling, i et randomiseret, multicenter, multinationalt, åbent, bekræftende fase 3-studie af indlagte patienter med dybe termiske forbrændinger af delvis og/eller fuld tykkelse på 5 til 30 % af det samlede kropsoverfladeareal (Total Body Surface Area, TBSA), men med et samlet brandsårsområde på ikke over 30 % af TBSA.

NexoBrid (2 g/100 cm<sup>2</sup>, svarende til 0,02 g/cm<sup>2</sup>) blev anvendt som beskrevet i pkt. 4.2.



Standardbehandlingen bestod i primær kirurgisk excision og/eller ikke-kirurgisk débridement med topikale lægemidler, der inducerer maceration og autolyse af sårskorpen i henhold til standardpraksis for hvert studiecenter.

Aldersintervallet i gruppen, der blev behandlet med NexoBrid, var 4,4 til 55,7 år. Aldersintervallet i SOC-gruppen var 5,1 til 55,7 år.

Effektiviteten til at fjerne sårskorpen blev evalueret ved at bestemme procentdelen af sårområdet, hvor der var sårskorpe tilbage, der krævede yderligere fjernelse ved excision eller dermabrasion, og det procentvise sårområde, hvor kirurgisk fjernelse var nødvendig.

Virksomheden af timing på fjernelse af sårskorpen blev evalueret hos patienter med vellykket fjernelse af sårskorpen (med mindst 90 % fjernelse af sårskorpe fra alle sår på en patient) ved at bestemme tidsintervallet fra skaden samt fra det informerede samtykke til en vellykket fjernelse.

De kombinerede primære endepunkter for analysen for virkning var:

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

Dette endepunkt kan kun evalueres for dybe sår af delvis tykkelse uden områder med helhudssår, da helhudsforbrændinger altid kræver transplantation.

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

	<b>NexoBrid</b>	<b>SOC</b>	<b>p-værdi</b>
<b>Dybe sår af delvis tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)</b>			
Antal sår	106	88	
% af sår, der krævede operation	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion <sup>1</sup> (gennemsnit ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Dybe sår af delvis tykkelse, der autotransplanteres*</b>			
Antal sår	106	88	
% sår, der autotransplanteres	17,9 %	34,1 %	0,0099
% af sårområde, der autotransplanteres (gennemsnit ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
<b>Dybe sår af delvis og/eller fuld tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)</b>			
Antal sår	163	170	
% af sår, der kræver operation	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion <sup>1</sup> (gennemsnit ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Tid til fuldstændig sårlukning (tid fra ICF**)</b>			
Antal patienter <sup>2</sup>	70	78	
Dage til lukning af sidste sår (gennemsnit ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Tid til en vellykket fjernelse af sårskorpen</b>			
Antal patienter	67	73	
Dage (gennemsnit ± SD) fra skade	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dage (gennemsnit ± SD) fra samtykke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001

Patienter, hvor der ikke blevet rapporteret en vellykket fjernelse af sårskorpen	7	8	
--	---	---	--

<sup>1</sup> Målt ved første operation, hvis der var mere end en operation.

<sup>2</sup> Alle randomiserede patienter, hvor der er tilgængelige data om fuldstændig sårlukning.

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

\*\* Informeret samtykkeerklæring

Den følgende tabel viser resultater for blandede sår. Sammenligninger for blandede sår bør fortolkes med forsigtighed, da de er baseret på grupper, som ikke er helt randomiserede, og de blandede sår, der blev behandlet med NexoBrid, var generelt større og havde større områder af fuld tykkelse.

### Blandede sår (med områder af delvis og fuld tykkelse), der kræver excision/dermabrasion (operation)

	NexoBrid (antal sår)	SOC (antal sår)
% sår, der kræver operation	41,7 % (20/48)	78,3 % (47/60)
% af sårområde, der gennemgår excision eller dermabrasion	25,5 % (n=48)	64,0 % (n=60)

### Blandede sår (med områder af delvis og fuld tykkelse), der autotransplanteres

	NexoBrid (antal sår)	SOC (antal sår)
<b>Alle blandede sår baseline-karakteristika</b>	48 sår	60 sår
<b>Størrelse:</b> % gennemsnit TBSA	7,43	6,33
<b>Dybde:</b>		
Overfladisk (% TBSA)	0,67	0,92
DPT (% TBSA)	3,85	3,13
FT (% TBSA)	2,90	2,29
Forekomst af autotransplantation	70,8 % (34/48)	63,3 % (38/60)
% sårområde, der autotransplanteres	55,5 % (n=48)	45,8 % (n=60)

Den følgende tabel viser tiden til fuldstændig sårlukning fra debrideringen påbegyndes.\*

Sårtype	NexoBrid	SOC
	Dage (gennemsnit ± SD) (antal sår)	Dage (gennemsnit ± SD) (antal sår)
Alle sår (ITT <sup>1</sup> )	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Ikke autotranplanterede sår (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Autotransplanterede sår (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Sår af dyb, partiel tykkelse	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)

Helhudssår	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Blandede sår (af dyb, partiel og fuld tykkelse)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Blandede sår uden autotransplantation	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Blandede sår med autotransplantation	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

\*Disse sammenligninger bør fortolkes med forsigtighed, da der er baseret på grupper, som ikke er helt randomiserede.

<sup>1</sup> ITT (Intent To Treat-population): alle randomiserede patienter

Forskellen i tiden til fuldstændig sårlukning er hovedsageligt relateret til sårplejestrategien, som lægen anvender, hvor et forsøg på at minimere transplantation og give tid til spontan epitelialisering af sårområder, der stadig har dermis, kan forlænge tiden til første autotransplantation (tid til autotransplantation: NexoBrid: 14,7 dage vs. SOC: 5,9 dage) og dermed forlænge en fuldstændig sårlukning.

#### *Pædiatrisk population*

En oversigt over data for virkning, der blev genereret i dette studie fra en undergruppeanalyse for børn og unge, gives nedenfor. De tilgængelige data er begrænsede, og NexoBrid bør ikke anvendes til patienter under 18 år.

	NexoBrid	SOC	p-værdi
<b>Dybe sår af delvis tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)</b>			
Antal sår	23	22	
% af sår, der krævede operation	21,7 %	68,2 %	0,0017
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion <sup>1</sup> (gennemsnit ± SD)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
<b>Dybe sår af delvis tykkelse, der autotransplanteres*</b>			
Antal sår	23	22	
% sår, der autotransplanteres	21,7 %	31,8 %	0,4447
% af sårområde, der autotransplanteres (gennemsnit ± SD)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
<b>Dybe sår af delvis og/eller fuld tykkelse, der kræver excision/dermabrasion (operation)</b>			
Antal sår	29	41	
% af sår, der kræver operation	20,7 %	78 %	<0,0001
% af sårområde, der gennemgik excision eller dermabrasion <sup>1</sup> (gennemsnit ± SD)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
<b>Tid til fuldstændig sårlukning (tid fra ICF**)</b>			
Antal patienter <sup>2</sup>	14	15	
Dage til lukning af sidste sår (gennemsnit ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Tid til en vellykket fjernelse af sårskorpen</b>			
Antal patienter	14	15	
Dage (gennemsnit ± SD) fra skade	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dage (gennemsnit ± SD) fra samtykke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001

Patienter, hvor der ikke blevet rapporteret en vellykket fjernelse af sårskorpen	0	1	
--	---	---	--

<sup>1</sup> Målt ved første operation, hvis der var mere end en operation.

<sup>2</sup> Alle randomiserede patienter, hvor der er tilgængelige data om fuldstændig sårlukning.

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

\*\* Informeret samtykkeerklæring

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med NexoBrid i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med behandling af forbrændinger af ekstern kropsoverflade (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Graden af systemisk absorption fra et brandsår,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC og  $t_{1/2}$  for bromelain fra NexoBrid er blevet undersøgt hos 16 brandsårspatienter med termiske forbrændinger af delvis tykkelse (mellem og dybe dermale). I gennemsnit var TBSA 10 %. 60 % af det behandlede sårområde var af delvis tykkelse og/eller af fuld tykkelse. NexoBrid blev appliceret én gang til brandsår med en dosis på 2 g NexoBrid pulver/20 g gel/100 cm<sup>2</sup> hud.

NexoBrid serum-koncentrationerne blev bestemt ved hjælp af en modificeret sandwich electrochemiluminescence (ECL) immunoassay.

Det applicerede totale dosisinterval var 5 til 30 g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain fra NexoBrid. Hos 4 patienter, der fik en dosis på hhv. 5, 9, 12 og 17 g, var der indikationer for markant højere systemisk absorption.

$C_{max}$  var  $6.020 \pm 5.020$  ng/ml (gennemsnit  $\pm$  SD) for gruppen med 15 patienter, med et interval på 888 til 15.700 ng/ml. Hos de 4 patienter med indikationer af højere absorption lå dosisnormaliseret  $C_{max}$  i intervallet fra 788-900 ng/ml pr. Gram NexoBrid. Hos de andre patienter lå dosisnormaliseret  $C_{max}$  intervallet fra 141-523 ng/ml pr. Gram NexoBrid.

En  $C_{max}$  på 40  $\mu$ g/ml kan være mulig hos personer, der fik administreret NexoBrid under licensbetingelser, når det tages i betragtning, at farmakokinetikken kun er blevet evalueret hos patienter med overvejende overfladiske forbrændinger, der fik halvdelen af den maksimale dosis.

AUC fra tidspunktet nul til 48 timer efter administration ( $AUC_{last}$ ) var  $43.400 \pm 46.100$  ngh/ml (gennemsnit  $\pm$  SD) for gruppen på 15 patienter, med et interval på 4.560-167.000 ngh/ml. Hos patienterne med indikationer for højere absorption lå dosisnormaliseret (pr. Gram NexoBrid)  $AUC_{last}$  i intervallet fra 4.500-9.820 ngh/ml pr. gram NexoBrid. Hos de andre patienter lå dosisnormaliseret  $AUC_{last}$  i intervallet fra 887-3.930 ngh/ml pr. Gram NexoBrid.

Disse resultater for  $C_{max}$  og  $AUC_{last}$  indikerer, at systemisk absorption både kan afhænge af den applicerede NexoBrid-dosis (proportional med det dækkede sårområde) og andre patientspecifikke faktorer.

$T_{max}$  for 10 ud af de 15 patienter var 2 timer og hos 5 patienter var  $T_{max}$  4 timer.

### Fordeling

Ifølge en rapport fra litteraturen bindes ca. 50 % af bromelain i plasma til humane plasma-antiproteinaser  $\alpha_2$ -makroglobulin og  $\alpha_1$ -antichymotrypsin.

### Elimination:

Terminal halveringstid (bestemt med data fra 16 til 48 timer efter dosis for 12 patienter) var  $11,7 \pm 3,5$  timer (gennemsnit  $\pm$  SD), med et interval fra 8,5 til 19,9 timer.

#### *Pædiatrisk population*

Farmakokinetiske parametre og absorptionsgraden er ikke blevet undersøgt hos børn.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

NexoBrid var veltolereret efter applikation på intakt mini-grisehud, men forårsagede svær irritation og smerter efter applikation på beskadiget (afskrabet) hud.

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

NexoBrid pulver  
Ammoniumsulfat  
Eddikesyre

Gel  
Carbomer 980  
Dinatriumphosphat, vandfri  
Natriumhydroxid  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Topikalt applicerede lægemidler (såsom sølvsulfadiazin eller povidon-jod) på sårområdet skal fjernes, og såret skal renses før applikation af NexoBrid. Tiloversblevne antibakterielle lægemidler kan påvirke NexoBrids aktivitet ved at sænke virkningen.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

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

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

Må ikke nedfryses.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 g pulver i et hætteglas (glastype II) forseget med gummi (brombutyl), en prop og dækket med et låg (aluminium), og 50 g gel i en flaske (borsilikat, glastype I), forseget med en gummiprop og dækket med et skruelåg (polypropylen med sikringsring).

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas med pulver og 1 flaske gel.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der er rapporter om eksponering over for bromelain på arbejdspladsen, hvilket førte til sensibilisering. Sensibiliseringen kan have opstået på grund af indånding af bromelain-pulver. Allergiske reaktioner over for bromelain omfatter anafylaktiske reaktioner og andre akutte reaktioner med manifestationer som bronkospasme, angioødem, urticaria, mukosale reaktioner og mave-tarm-reaktioner. Dette bør overvejes, når NexoBrid pulver blandes med gelen. Pulveret må ikke indåndes. Se også pkt. 4.4.

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

### Forberedelse af NexoBrid gel (blanding af pulveret med gelen)

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

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

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MediWound Germany GmbH  
Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Tyskland

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/803/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18 December 2012

Dato for seneste fornyelse: 10. November 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**



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

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

MediWound Ltd.  
42 Hayarkon St.  
81227 Yavne  
Israel

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

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

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (ifølge aftalen i RMP, modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- A. når der modtages nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- B. senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- C. på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

PSUR'er

Lægemidlets PSUR-cyklus skal følge standardbestemmelserne, indtil andet aftales med CHMP.

**• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Før markedsføring i hvert medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) nå til enighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet med den nationale kompetente myndighed. Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre, at alt sundhedspersonale på

specialiserede brandsårsafdelinger, som forventes at bruge og/eller ordinere NexoBrid ved markedsføring får en specifik træning og forsynes med en uddannelsespakke.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør foretage en kontrolleret distribution af NexoBrid for at sikre, at præparatet ikke er tilgængeligt til brug på en afdeling, indtil mindst en kirurg på afdelingen har fået formel træning i anvendelsen af NexoBrid. Dette er i tillæg til det uddannelsesmateriale, som alle potentielle brugere bør få udleveret.

Uddannelsespakken skal indeholde det følgende:

- Produktresuméet og indlægssedlen
- Informationspakken til sundhedspersonale

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

Før ordination af NexoBrid

- Begrænsningen i det totale område, der kan behandles, er 15 % TBSA
- Risikoen for allergisk reaktion og krydsreaktivitet og kontraindikationen for patienter, der er allergiske over for ananas og papain eller over for tidligere applikationer af præparatet
- Risikoen for øget mortalitet hos patienter med hjerte-lunge-sygdomme

Før applikation af NexoBrid

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

Efter applikation af NexoBrid

- Fjernelsen af NexoBrid og af opløst sårskorpe
  - Vurdering af såret og advarsel mod gentagen behandling
  - Sårpleje efter behandling med NexoBrid med
    - Applikation af en gaze, der er vædet med en antibakteriel opløsning i to timer
    - Udførelse af transplantationsindgreb snarest muligt efter debridering
  - Det faktum, at NexoBrid kan forårsage en allergisk reaktion, en øget tendens til blødning og svær lokal irritation, og at patienterne skal overvåges for sådanne tegn og symptomer
  - Det faktum, at patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på sårinfektion og systemisk infektion
- **FORPLIGTELSE TIL AT UDFØRE FORANSTALTNINGER/TILTAG EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme afslutte følgende foranstaltninger/tiltag:

Beskrivelse	Dato
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre et studie af enzymatisk debridering hos brandsårpatienter (børn og voksne): En sammenligning med standardbehandling (protokol MW2010-03-02), baseret på en protokol, der er godkendt af CHMP.	31/12/2020

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

YDRE KARTON

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

Koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer for pulveret: Eddikesyre, ammoniumsulfat.

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og gel til gel

1 hætteglas med 2 g pulver

1 flaske med 20 g gel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

Må ikke nedfryses.

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/803/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATEGORI FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer} >

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

YDRE KARTON

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

Koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer for pulveret: Eddikesyre, ammoniumsulfat.

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og gel til gel

1 hætteglas med 5 g pulver

1 flaske med 50 g gel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

Må ikke nedfryses.

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/803/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer} >



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

NexoBrid pulver (hætteglas)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 2 g pulver

Koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: Eddikesyre, ammoniumsulfat.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver

2 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

MediWound Germany GmbH  
65428 Rüsselsheim  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/803/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Ikke relevant.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<Ikke relevant.>

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

NexoBrid pulver (hætteglas)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 5 g pulver

Koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: Eddikesyre, ammoniumsulfat.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver

5 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

MediWound Germany GmbH  
65428 Rüsselsheim  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/803/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

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

<Ikke relevant.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<Ikke relevant.>

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Gel til NexoBrid pulver

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gel til NexoBrid 2 g

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Gel  
20 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

Må ikke nedfryses.

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MediWound Germany GmbH  
65428 Rüsselsheim  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/803/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Ikke relevant.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<Ikke relevant.>

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Gel til NexoBrid pulver

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gel til NexoBrid 5 g

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Gel  
50 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pulver og gel skal blandes før applikation.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Kutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

Må ikke nedfryses.

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MediWound Germany GmbH  
65428 Rüsselsheim  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/803/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Ikke relevant.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<Ikke relevant.>



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

Koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### Oversigt over indlægssedlen

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

### 1. Virkning og anvendelse

#### Virkning

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

#### Anvendelse

NexoBrid anvendes hos voksne patienter til at fjerne brændt væv fra dybe eller delvist dybe brandsår på huden.

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

### 2. Det skal du vide, før NexoBrid bruges

#### NexoBrid må ikke bruges:

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

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før NexoBrid bruges, hvis

- du har en hjertesygdom,
- du har en lungesygdom, eller
- dine lunger er, eller kan være beskadigede fra indånding af røg,
- du er allergisk over for latex, bistik eller pollen fra oliventræer. I sådanne tilfælde kan du også opleve allergiske reaktioner over for NexoBrid,

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

Allergiske reaktioner kan være svære og kræve medicinsk behandling.

Hvis der forekommer hudkontakt skylles NexoBrid af med vand. Dette er for at gøre det mindre sandsynligt, at du udvikler en allergisk reaktion over for NexoBrid.

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

NexoBrid kan nedsætte dit blods evne til at størkne, hvilket forøger blødningsrisikoen. NexoBrid skal anvendes med forsigtighed, hvis du har en generel tendens til blødning, et mavesår, blodforgiftning eller andre sygdomme, der kan få dig til at bløde. Efter behandling med NexoBrid kan din læge kontrollere dit blods størkningsevne.

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

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

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

### **Børn og teenagere**

NexoBrid er ikke beregnet til at blive anvendt hos patienter under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med NexoBrid**

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

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

NexoBrid kan

- Øge virkningen af visse lægemidler, som inaktiveres af et leverenzym, der kaldes CYP2C8 og CYP2C9. Dette skyldes, at NexoBrid kan absorberes fra brandsåret og ind i blodet. Eksempler på sådan medicin er:
  - Amiodaron (anvendes til at behandle visse former for uregelmæssig puls),
  - Amodiaquin og chloroquin (anvendes til behandling af malaria og nogle former for inflammation),
  - Fluvastatin (anvendes til at behandle højt kolesterol),
  - Pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid, tolbutamid og glipizid (anvendes til at behandle sukkersyge),
  - Paclitaxel og sorafenib (anvendes til at behandle kræft),
  - Torasemid (anvendes til at øge urinflowet),
  - Ibuprofen (anvendes til at behandle feber, smerte og nogle former for betændelse),
  - Losartan (anvendes til at behandle højt blodtryk),
  - Celecoxib (anvendes til at behandle nogle former for betændelse),
  - Warfarin (anvendes til at nedsætte blodstørkningen), og
  - Phenytoin (anvendelse til at behandle epilepsi).
- Intensivere din reaktion over for lægemidlerne fluorouracil og vincristin mod kræft.

- Forårsage et uventet blodtryksfald, når du behandles med lægemidler, der kaldes ACE-hæmmere, som anvendes til at behandle højt blodtryk og andre tilstande.
- Øge dødsighed, når de anvendes på samme tid som medicin, der kan forårsage dødsighed. Disse lægemidler omfatter f.eks. sovemedicin, såkaldte beroligende midler, nogle smertelindrende midler og antidepressiva.

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

### **Graviditet og amning**

NexoBrid bør ikke anvendes under graviditeten.

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

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

### **3. Sådan bruges NexoBrid**

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

2 g NexoBrid pulver blandes i 20 g gel appliceres på et brandsårsområde på 100 cm<sup>2</sup>.

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

- NexoBrid bør ikke appliceres på over 15 % (en ottendedel) af den samlede kropsoverflade.

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

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

- NexoBrid vil appliceres til et sårområde, der er rent, uden blærer og fugtigt.
- Andre lægemidler (som sølvsulfadiazin eller povidon-jod) vil fjernes fra sårområdet, før NexoBrid appliceres.
- Før applikation af NexoBrid vil der lægges en gaze vædet med en antibakteriel opløsning i 2 timer.
- Du vil få hensigtsmæssige lægemidler, der forebygger og lindrer smerter, mindst 15 minutter før NexoBrid appliceres.
- Efter NexoBrid og det døde væv fjernes fra såret, vil der lægges en gaze vædet med en antibakteriel opløsning i yderligere 2 timer.
- Hætteglasset med NexoBrid pulver, flasken med gel og den forberedte NexoBrid gel må kun anvendes til en patient.

### **Hvis der bruges for meget NexoBrid**

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

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

## 4. Bivirkninger

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

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

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

- Feber

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

- Smerter (selv hvis der anvendes medicin til at forebygge eller lindre smerter, der forårsages, når det brændte væv fjernes)
- Infektion af brandsåret
- Komplikationer af såret, herunder: såråbning, sår tørrer ud og nedbrydes og hudtransplantation opheles ikke korrekt

Der kan opstå sårhelingsproblemer. Omhyggelig sårbehandling er nødvendigt for at gøre dem mindre sandsynlige.

Indberetning af bivirkninger

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

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

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

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

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

Må ikke nedfryses.

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

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**NexoBrid indeholder:**

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

### **Udseende og pakningsstørrelser**

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

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

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Tyskland

Fremstiller:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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: +2111990962

#### **Österreich**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **España**

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

#### **Polska**

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

**France**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**Hrvatska**

MediWound GmbH  
Tel: +15517564

**Ireland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ísland**

MediWound GmbH  
Sími: +800 22232425

**Italia**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Κύπρος**

MediWound GmbH  
Τηλ: +800 22232425

**Latvija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Portugal**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**România**

MediWound GmbH  
Tel: +40 0312295632

**Slovenija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}.>**

**Andre informationskilder**

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

-----  
Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

**Forberedelse og administration**

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

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

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

*Forberedelse af patient og sårområde*

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

#### *Forberedelse af NexoBrid gel (blanding af pulveret med gelen)*

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

#### *Applikation af NexoBrid*

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

#### *Fjernelse af NexoBrid*

- Passende analgetiske lægemidler skal administreres.
- Efter 4 timers behandling med NexoBrid skal den okkluderende bandage fjernes med aseptiske teknikker.
- Den klæbende barriere skal fjernes med et sterilt, uskarpt instrument (f. eks. en tungespatel).
- Den opløste sårskorpe skal fjernes fra såret ved at tørre den bort med et sterilt uskarpt instrument.



- Såret skal tørres grundigt med et stort stykke sterilt gazebind eller en serviet, efterfulgt af sterilt gaze eller en serviet, der er blevet vædet med en steril isotonisk 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-opløsning. Det behandlede område skal gnides, indtil der fremkommer en lyserød overflade med blødningspunkter, eller hvidligt væv. Gnidningen vil ikke fjerne ikke-opløste sårskorper, der sidder fast i områder, hvor der stadig er sårskorper tilbage.
- En gaze vædet med en antibakteriel opløsning skal lægges i yderligere 2 timer.

#### *Sårpleje efter débridement*

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

#### Anbefalinger til sikker håndtering

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

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

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

#### Bortskaffelse

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

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

Koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### Oversigt over indlægssedlen

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

### 1. Virkning og anvendelse

#### Virkning

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

#### Anvendelse

NexoBrid anvendes hos voksne patienter til at fjerne brændt væv fra dybe eller delvist dybe brandsår på huden.

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

### 2. Det skal du vide, før NexoBrid bruges

#### NexoBrid må ikke bruges:

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

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før NexoBrid bruges, hvis

- du har en hjertesygdom,
- du har en lungesygdom, eller
- dine lunger er, eller kan være beskadigede fra indånding af røg,
- du er allergisk over for latex, bistik eller pollen fra oliventræer. I sådanne tilfælde kan du også opleve allergiske reaktioner over for NexoBrid,

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

Allergiske reaktioner kan være svære og kræve medicinsk behandling.

Hvis der forekommer hudkontakt skylles NexoBrid af med vand. Dette er for at gøre det mindre sandsynligt, at du udvikler en allergisk reaktion over for NexoBrid.

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

NexoBrid kan nedsætte dit blods evne til at størkne, hvilket forøger blødningsrisikoen. NexoBrid skal anvendes med forsigtighed, hvis du har en generel tendens til blødning, et mavesår, blodforgiftning eller andre sygdomme, der kan få dig til at bløde. Efter behandling med NexoBrid kan din læge kontrollere dit blods størkningsevne.

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

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

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

### **Børn og teenagere**

NexoBrid er ikke beregnet til at blive anvendt hos patienter under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med NexoBrid**

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

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

NexoBrid kan

- Øge virkningen af visse lægemidler, som inaktiveres af et leverenzym, der kaldes CYP2C8 og CYP2C9. Dette skyldes, at NexoBrid kan absorberes fra brandsåret og ind i blodet. Eksempler på sådan medicin er:
  - Amiodaron (anvendes til at behandle visse former for uregelmæssig puls),
  - Amodiaquin og chloroquin (anvendes til behandling af malaria og nogle former for inflammation),
  - Fluvastatin (anvendes til at behandle højt kolesterol),
  - Pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid, tolbutamid og glipizid (anvendes til at behandle sukkersyge),
  - Paclitaxel og sorafenib (anvendes til at behandle kræft),
  - Torasemid (anvendes til at øge urinflowet),
  - Ibuprofen (anvendes til at behandle feber, smerte og nogle former for betændelse),
  - Losartan (anvendes til at behandle højt blodtryk),
  - Celecoxib (anvendes til at behandle nogle former for betændelse),
  - Warfarin (anvendes til at nedsætte blodstørkningen), og
  - Phenytoin (anvendelse til at behandle epilepsi).
- Intensivere din reaktion over for lægemidlerne fluorouracil og vincristin mod kræft.

- Forårsage et uventet blodtryksfald, når du behandles med lægemidler, der kaldes ACE-hæmmere, som anvendes til at behandle højt blodtryk og andre tilstande.
- Øge dødsighed, når de anvendes på samme tid som medicin, der kan forårsage dødsighed. Disse lægemidler omfatter f.eks. sovemedicin, såkaldte beroligende midler, nogle smertelindrende midler og antidepressiva.

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

### **Graviditet og amning**

NexoBrid bør ikke anvendes under graviditeten.

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

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

### **3. Sådan bruges NexoBrid**

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

5 g NexoBrid pulver blandes i 50 g gel appliceres på et brandsårsområde på 250 cm<sup>2</sup>.

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

- NexoBrid bør ikke appliceres på over 15 % (en ottendedel) af den samlede kropsoverflade.

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

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

- NexoBrid vil appliceres til et sårområde, der er rent, uden blærer og fugtigt.
- Andre lægemidler (som sølvsulfadiazin eller povidon-jod) vil fjernes fra sårområdet, før NexoBrid appliceres.
- Før applikation af NexoBrid vil der lægges en gaze vædet med en antibakteriel opløsning i 2 timer.
- Du vil få hensigtsmæssige lægemidler, der forebygger og lindrer smerter, mindst 15 minutter før NexoBrid appliceres.
- Efter NexoBrid og det døde væv fjernes fra såret, vil der lægges en gaze vædet med en antibakteriel opløsning i yderligere 2 timer.
- Hætteglasset med NexoBrid pulver, flasken med gel og den forberedte NexoBrid gel må kun anvendes til en patient.

### **Hvis der bruges for meget NexoBrid**

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

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

#### 4. Bivirkninger

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

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

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

- Feber

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

- Smerter (selv hvis der anvendes medicin til at forebygge eller lindre smerter, der forårsages, når det brændte væv fjernes)
- Infektion af brandsåret
- Komplikationer af såret, herunder: såråbning, sår tørrer ud og nedbrydes og hudtransplantationer opheles ikke korrekt

Der kan opstå sårhelingsproblemer. Omhyggelig sårbehandling er nødvendigt for at gøre dem mindre sandsynlige.

Indberetning af bivirkninger

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

#### 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

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

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

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

Må ikke nedfryses.

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

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

#### 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**NexoBrid indeholder:**

- Aktivt stof: (i pulveret i hætteglasset) er et koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain: 5 g, svarende til ,09 g/g koncentrat af proteolytiske enzymer oprenset i bromelain

efter blanding. Øvrige indholdsstoffer: for pulveret ammoniumsulfat og eddikesyre og for gelen Carbomer 980, dinatriumphosphat, vandfri, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

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

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

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Tyskland

Fremstiller:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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: +2111990962

#### **Österreich**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

**España**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**France**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**Hrvatska**

MediWound GmbH  
Tel: +15517564

**Ireland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ísland**

MediWound GmbH  
Sími: +800 22232425

**Italia**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Κύπρος**

MediWound GmbH  
Τηλ: +800 22232425

**Latvija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Polska**

MediWound GmbH  
Tel.: +800 22232425

**Portugal**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**România**

MediWound GmbH  
Tel: +40 0312295632

**Slovenija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.**

**Andre informationskilder**

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

-----  
Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

**Forberedelse og administration**

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

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

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

#### *Forberedelse af patient og sårområde*

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

#### *Forberedelse af NexoBrid gel (blanding af pulveret med gelen)*

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

#### *Applikation af NexoBrid*

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

#### *Fjernelse af NexoBrid*

- Passende analgetiske lægemidler skal administreres.



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

#### *Sårpleje efter débridement*

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

#### Anbefalinger til sikker håndtering

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

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

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

#### Bortskaffelse

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