

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

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

1. HEITI LYFS

NexoBrid 2 g duft og hlaup fyrir hlaup

2. INNIHALDSLÝSING

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

Prótínkljúfar eru blanda af ensímum úr legg *Ananas comosus* (ananasjurt). Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Duft og hlaup fyrir hlaup

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið skal aðeins notað af þjálfuðu heilbrigðisstarfsfólki á sérhæfðum brunadeildum.

Skammtar

2 g duft í 20 g hlaupi er notað á brunasár á svæði sem nemur 1% af heildarlíkamsyfirborði (Total Body Surface Area, TBSA) fullorðins einstaklings, með þykkt hlauplags sem nemur 1,5 til 3 mm.

Hlaupið skal ekki nota á meira en sem nemur 15% TBSA (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli).

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Aldraðir sjúklingar

Takmörkuð reynsla er af notkun hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára). Ekki þarf að aðlaga skammta.

Börn

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

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

Lyfjagjöf

Til notkunar á húð.

Fyrir notkun þarf að blanda duftinu við hlaupið þannig að úr verði einsleitt hlaup. Sjá leiðbeiningar um blöndun í kafla 6.6.

Þegar hlaupið hefur verið blandað, skal nota það á hreint og rakt sár sem laust er við keratín (blöðrur fjarlægðar).

Hvert hettuglas, hlaup eða blandað hlaup skal aðeins nota í eitt skipti.

Fjarlægja þarf lyf sem notuð eru staðbundið (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjod) af sárinu og hreinsa þarf sárið áður en hlaupið er notað, þar sem brunaskorpa sem mettuð er af lyfjum og leifum þeirra minnkar virkni þess og dregur úr verkun.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf, sjá kafla 6.6.

Gæta skal varúðar áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þegar lyfjaduftinu er blandað saman við hlaupið er nauðsynlegt að meðhöndla lyfið á viðeigandi hátt, meðal annars með því að nota hanska og hlífðarfatnað auk hlífðarglæraugna og skurðstofugrímu (sjá kafla 4.4). Ekki skal anda að sér duftinu, sjá kafla 6.6.

Undirbúningur sjúklings og sárs

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

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

Notkun hlaupsins

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

Hlaupið fjarlægt

- Fjarlægging lyfsins er sársaukafull aðgerð og krefst fullnægjandi verkjameðferðar og/eða svæfingar. Gefa þarf viðeigandi lyf til að fyrirbyggja verki að minnsta kosti 15 mínútum fyrir notkun hlaupsins.
- Eftir 4 klst. meðferð með lyfinu skal fjarlægja loftþétta línið með smitgát.
- Fjarlægja þarf límlagið með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum (t.d. tunguspaða).
- Fjarlægja þarf uppleystu brunaskorpuna af sárinu með því að strjúka hana burt með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum.
- Strjúka þarf sárið vandlega, fyrst með stórri og þurri, sæfðri grisju eða þurrku og síðan með sæfðri grisju eða þurrku sem vætt hefur verið með sæfðri jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Nudda þarf meðferðarsvæðið þar til bleikleitt yfirborð með smáblæðingum eða hvítum vef kemur í ljós. Nudd losar ekki viðloðandi óuppleysta brunaskorpu á svæðum þar sem brunaskorpa er enn til staðar.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladrepandi lausn í 2 klst. í viðbót.

Umönnun sára eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmisviðbrögð

Íhuga skal möguleikann á því að lyfið (sem inniheldur prótín) valdi næmingu.

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi (með einkennum svo sem útbrotum, húðroða, lágbrýstingi, hraðtakti) hjá sjúklingum sem gangast undir brotnám á lífvana vef með meðferðinni (sjá kafla 4.8). Í þessum tilvikum var orsakasamband við lyfið talið hugsanlegt, en einnig skal íhuga hugsanlegt ofnæmi fyrir lyfjum eins og ópríóíðaverkjalyfjum sem gefin eru samhliða. Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum gegn brómelaíni til innöndunar í heimildum (þar á meðal bráðaofnæmi og önnur bráðum viðbrögð með einkennum eins og berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögðum í slímhúð og meltingarvegi). Engin áhætta við dagleg störf kom fram í rannsókn þar sem magn loftborinna agna var metið við blöndun NexoBrid hlaups.

Að auki hefur verið tilkynnt um síðkomin ofnæmisviðbrögð í húð (varabólgu) eftir langtímaútsetningu á húð (munnskol) og grun um næmingu í kjölfar inntöku og í kjölfar endurtekinnar útsetningar með innöndun við dagleg störf.

Fyrir notkun þarf saga um ofnæmi að liggja fyrir (sjá kafla 4.3 og 6.6).

Útsetning á húð

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

Víxlnæmi

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

Svæfing

Fjarlæging vefs með ensímum er sársaukafull aðgerð og hana má aðeins framkvæma eftir að fullnægjandi verkjameðferð og/eða svæfing hefur verið staðfest.

Ekki er mælt með notkun lyfsins við eftirfarandi brunasárum

Ekki er mælt með notkun meðferðarinnar við:

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

Brunasár sem takmörkuð eða engin reynsla liggur fyrir um

Engin reynsla liggur fyrir varðandi notkun lyfsins við brunasárum á spangarsvæði og kynfærum.

Notkun hjá sjúklingum með hjarta- og lungnasjúkdóma eða lungnasjúkdóma

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

Brunasár í andliti

Í heimildum hefur verið greint frá árangursríkri notkun lyfsins á brunasár á andliti. Brunaskurðlæknar sem ekki hafa reynslu af notkun lyfsins skulu ekki hefja notkun þess á brunasár í andliti. Nota skal meðferðina með varúð hjá slíkum sjúklingum.

Augnvernd

Forðast þarf beina snertingu við augu. Verja þarf augu vandlega við meðhöndlun brunasárs í andliti með því að nota feitt augnsmyrsl á augun og vaselínsmyrslu sem límlag (adhesive barrier petroleum ointment) umhverfis augun til að þekja þau og hylja með loftþéttri filmu.

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

AugnlækniSSkoðun er ráðlögð fyrir og eftir hreinsun á lífvana vef.

Frásog í blóðrás

Þykkni prótínkljúfa auðgaðra með brómelaíni frásogast út í blóðrásina um sárasvæði (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar lyfjahvarfáfræðilegar upplýsingar eru fyrir hendi hjá sjúklingum með TBSA yfir 15%. Af öryggisástæðum (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli) ætti ekki að nota lyfið á meira en 15% af heildarlíkamsyfirborði (TBSA).

Forvarnir gegn fylgikvillum sára

Fylgja skal almennum meginreglum um rétta umönnun brunasára við notkun lyfsins. Þá skal meðal annars hylja viðkomandi vef á réttan hátt (sjá kafla 4.2).

Við klínískar rannsóknir var sárum með sýnilegum leifum af húð leyft að gróa af sjálfsdáðum með þekjuvefsmyndun. Í allmörgum tilvikum náðist ekki nægur bati og þurfti húðflutning síðar sem tafði fyrir því að sárið lokaðist, sem getur hafa aukið hættuna á fylgikvillum tengdum sárinu. Þess vegna ætti að framkvæma eigin húðflutning sem fyrst á fullþykktarsár og djúp brunasár sem ekki gróa tímanlega af sjálfsdáðum með þekjuvefsmyndun eftir hreinsun á lífvana vef með NexoBrid (sjá kafla 5.1). Íhuga skal líka vandlega að nota varanlega húðþekju (t.d. eigin húðflutning) á hlutþykktarsár fljótlega eftir hreinsun með NexoBrid (sjá kafla 4.2 og 4.8).

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

Blóðstorkukvilli

Fræðigreinar hafa fjallað um að eftir inntöku brómelaíns hafi dregið úr blóðflögusamloðun og dregið hafi úr fibrínógeni í blóðvökva og hófleg aukning orðið á tromboplastín- og prótrombín tíma. Upplýsingar fengnar *in vitro* og úr rannsóknum á dýrum gefa til kynna að bromelaín geti einnig örvað fibrínsundrun. Við klíníska þróun lyfsins kom ekkert fram sem benti til aukinnar hættu á blæðingu eða blæðingar á staðnum þar sem lífvana vefur var fjarlægður.

Ekki skal nota meðferðina á sjúklinga með ómeðhöndlaða storkusjúkdóma. Gæta skal varúðar við notkun hennar hjá sjúklingum á meðferð með segavarnarlyfjum eða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á blóðstorkun, og hjá sjúklingum með of fáar blóðflögur og aukna hættu á blæðingu af öðrum ástæðum, t.d. með ætisár og blóðsýkingu. Hafa skal eftirlit með sjúklingum varðandi hugsanleg merki um storkutrufnanir og merki um blæðingu.

Klínískt eftirlit

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

- Hækkun líkamshita.
- Merki um staðbundna og allsherjar bólgu- og sýkingar.

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

Sýkladrepani lyf til staðbundinnar notkunar fjarlægð áður en NexoBrid er notað

Öll sýkladrepani lyf til staðbundinnar notkunar skulu fjarlægð áður en lyfið er notað. Leifar sýkladrepani lyfja kunna að skerða virkni lyfsins með því að draga úr verkun þess.

Nauðsynlegt er að meðhöndla lyfið á viðeigandi hátt, meðal annars með því að nota hanska og hlífðarfatnað auk hlífðargleraugna og skurðstofugrímu. Ekki skal anda að sér duftinu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun

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

CYP2C8 og CYP 2C9 hvarfefni

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

Bakteríueyðandi lyf til staðbundinnar notkunar

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

Flúorúrasíl og vinkristín

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

ACE hemlar

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

Benzodíazepín, barbitúröt, fikniefni og geðdeyfðarlyf

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun þykkni prótínkljúfa auðgaðra með brómelaíni eða umbrotsefni þess á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að meta nægilega getu lyfsins til þess að trufla þroska fósturvísis/fósturs (sjá kafla 5.3).

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismynstri

Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um voru skammvinnur sótthiti/ofhiti og staðbundinn verkur (tíðni 15,2% og 4,0%, talið upp í sömu röð).

Listi yfir aukaverkanir

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniheitin sem notuð eru hér að neðan: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

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

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra

Algengar: Sýking í sári*

Ónæmiskerfi

Algengar: Ofnæmisviðbrögð sem ekki eru alvarleg eins og útbrot^a

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

Hjarta

Algengar: Hraðtaktur*

Húð og undirhúð

Algengar: Fylgikvillar sára*

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Sótthiti/ofhiti*

Algengar: Staðbundinn verkur*

* sjá Lýsing á völdum aukaverkunum hér að neðan.

^a sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sótthiti/ofhiti

Í sameinuðum rannsóknum MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02 þar sem vætt er með viðtekinni sýklavörn við meðferðarsvæðið fyrir og eftir notkun lyfsins (sjá kafla 4.2) var tilkynnt um sóttthita eða ofhita hjá 15,2% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með því og hjá 11,3% sjúklinga í samanburðarhópi sem fengu staðlaða umönnun (standard of care, SOC).

Í fyrri rannsóknum þar sem ekki var vætt með sýklavörn (rannsóknum MW2001-10-03 og MW2002-04-01) var tilkynnt um sóttthita eða ofhita hjá 35,1% þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid samanborið við 8,6% þeirra sem fengu staðlaða umönnun.

Staðbundinn verkur

Í sameinuðum rannsóknum MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02 þar sem meðferðin með lyfinu fól í sér að mælt var með fyrirbyggjandi verkjastillingu eins og venja er þegar skipt er um mikið magn af líni hjá brunasjúklingum (sjá kafla 4.2) var tilkynnt um verk hjá 4,0% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfinu og hjá 3,8 % sjúklinga í samanburðarhópi sem fengu staðlaða umönnun.

Í fyrri rannsóknum þar sem verkjastillingu var beitt hjá sjúklingum í meðferð með lyfinu eftir þörfum var tilkynnt um staðbundinn verk hjá 23,4% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfinu og 5,7% hjá hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

Sýking í sári

Í sameinuðum rannsóknum þar sem vætt er með viðtekinni sýklavörn við meðferðarsvæðið fyrir og eftir notkun lyfsins (rannsóknum MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02), var tíðni sýkingar í sári 5,4% í hópnum sem fékk lyfið og 8,1% í hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

Í sameinuðum rannsóknum sem gerðar voru áður en vætt var með viðtekinni sýklavörn við meðferðarsvæðið (rannsóknir MW2001-10-03 og MW2002-04-01), var tíðni sýkingar í sári 7,8% í hópnum sem fékk lyfið og 0% í hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

Fylgikvillar sárs

Fylgikvillar sárs sem tilkynnt var um voru m.a.: dýpkun sárs, uppþornun sárs, enduropnun sárs, græðlingstap/græðlingsbilun og staðbundinn margúll í húð.

Í sameinuðum 2. og 3. fasa rannsóknum (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02) sem tóku til 300 sjúklinga sem fengu NexoBrid og 195 sjúklinga sem fengu staðlaða umönnun, var tilkynnt um eftirfarandi tíðni: fylgikvillar sárs 3% hjá sjúklingum sem fengu NexoBrid og 1,5% hjá sjúklingum sem fengu staðlaða umönnun, græðlingstap/græðlingsbilun 3% hjá sjúklingum sem fengu NexoBrid og 2,5% hjá sjúklingum sem fengu staðlaða umönnun, niðurbrot sárs 1% bæði hjá sjúklingum sem fengu NexoBrid og staðlaða umönnun, staðbundinn margúll í húð 0,7% hjá sjúklingum sem fengu NexoBrid og ekkert tilvik hjá sjúklingum sem fengu staðlaða umönnun.

Hraðtaktur

Í sameinuðum 2. og 3. fasa rannsóknum (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02) fundu 2,7% sjúklinga fyrir hraðtakti þegar skammt var liðið frá NexoBrid meðferð. Íhuga skal aðrar orsakir hraðtakts (t.d. almennt brunaástand, aðgerðir sem valda sársauka, hita og ofþornun).

Börn

Aðeins takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum. Út frá þeim upplýsingum er gert ráð fyrir að heildaröryggismynstur hjá börnum 4 ára og eldri og hjá unglingum sé svipað og hjá fullorðnum. Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

Verkun og öryggi

Alls fengu 467 sjúklingar meðferð með þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni í klínískri rannsókn.

DETECT rannsóknin (MW2010-03-02) - (fasi 3b)

Þessi rannsókn var fjölsetra, fjölpjódleg, slembiröðuð, þriggja hópa samanburðarrannsókn sem blinduð var gagnvart matsaðilum (assessor blinded), sem miðaði að því að sýna fram á yfirburði meðferðar með lyfinu fram yfir samanburðarmeðferð með burðarefni í hlaupformi (Gel Vehicle) (lyfleysu) og staðlaða umönnun hjá fullorðnum sjúklingum á sjúkrahúsi með djúp hlutþykktar- og/eða fullþykktarbrunasár sem námu > 3% af heildarlíkamsyfirborði og brunasár sem náðu í heildina ekki yfir meira en 30% af heildarlíkamsyfirborði. Meðalhlutfall af heildarlíkamsyfirborði fyrir marksárið (target wound, TW) var u.þ.b. 6%.

Greiningar voru skipulagðar í áföngum: Fyrsta greining var gerð í lok bráðafasans (frá upphafsgildi þar til 3 mánuðir voru liðnir frá því að síðasti sjúklingur náði algjörri lokun sárs) og önnur greining var gerð eftir að síðasti sjúklingur náði 12 mánaða eftirfylgniheimsókninni.

Alls var 175 einstaklingum slembiraðað (meðferðarhópur) í hlutfallinu 3:3:1 (lyfið:stöðluð umönnun:burðarefni í hlaupformi) og 169 einstaklingar fengu meðferð. Sjúklingar í meðferðarhópnum sem fengu staðlaða umönnun fengu staðlaða umönnun með og/eða án skurðaðgerðar samkvæmt mati rannsóknaraðila.

Lýðfræðiupplýsingar um þátttakendur og eiginleikar sárs í upphafi rannsóknar voru á heildina litið sambærileg í rannsóknarhópnum. Einstaklingar í hópnum sem fékk lyfið voru á aldrinum 18 til 75 ára, 18 til 72 ára í hópnum sem fékk staðlaða umönnun og 18 til 70 ára í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi. Sextán sjúklingar \geq 65 ára (9,1%) tóku þátt í rannsókninni. Sjö (7) (9,3%) sjúklingar í hópnum sem fékk lyfið, 5 (6,7%) sjúklingar í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi og 4 (16%) sjúklingar í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi. Meðalaldur í öllum 3 örmunum var 41 ár og 65%, 79% og 60% einstaklinga voru karlkyns í hópnum sem fengu lyfið, staðlaða umönnun

og burðarefni í hlaupformi (lyfleysu), talið upp í sömu röð. Marksárið var brunasvæðið sem ætlunin var að meðhöndla (brottnám brunaskorpu) með lyfinu, staðlaðri umönnun eða burðarefni í hlaupformi. Meðalhluftfall af heildarlíkamsyfirborði fyrir marksárið var 6,28% hjá sjúklingum í meðferðarhópnum sem fékk lyfið, 5,91% í hópnum sem fékk staðlaða umönnun og 6,53% í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi (að meðaltali 1,7 marksár á hvern þátttakanda).

Aðalendapunktur var tíðni algjör (> 95%) brottnáms brunaskorpu samanborið við burðarefni í hlaupformi. Aukaendapunktur voru tíminn sem tók að ljúka brottnámi brunaskorpu, minnkun á skurðaðgerðabyrði og blóðtap sem tengist fjarlægingu lífvana vefjar samanborið við staðlaða umönnun. Tími fram að algjörri lokun sárs, langtímamælingar á útlitsbótum (cosmesis) og virkni samkvæmt MVSS-kvarðanum (Modified Vancouver Scar Scale) að loknu 12 mánaða eftirfylgnitímabilinu voru greind sem öryggisendapunktur.

Tíðni algjör brottnáms brunaskorpu í DETECT rannsókninni

	NexoBrid (ER/N)	Burðarefni í hlaupformi (ER/N)	P-gildi
Tíðni algjör brottnáms brunaskorpu	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p < 0,0001

ER=Brottnám brunaskorpu

Samanborið við staðlaða umönnun leiddi lyfið til marktækrar lækkunar á tíðni brottnáms brunaskorpu með skurðaðgerð (snertilægri (tangential)/minniháttar/afriðu (avulsion)/Versajet og/eða brottnámi með húðslípun), tíma fram að lokum brottnáms brunaskorpu og raunverulegu blóðtapi sem tengist brottnámi brunaskorpu, eins og sýnt er hér að neðan. Svipuð verkun við brottnám brunaskorpu kom fram hjá öldruðum.

Tíðni brottnáms brunaskorpu með skurðaðgerð, tími fram að lokum brottnáms brunaskorpu og blóðtap í DETECT rannsókninni.

	NexoBrid (N=75)	Stöðluð umönnun (N=75)	P-gildi
Tíðni brottnáms með skurðaðgerð (fjöldi þátttakenda)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Miðgildi tímans fram að lokum brottnáms brunaskorpu	1,0 dagar	3,8 dagar	p < 0,0001
Blóðtap tengt brottnámi brunaskorpu ^a	14,2±512,4 ml	814,5±1020,3 ml	p < 0,0001

^a Raunverulegt blóðtap (ABL) reiknað með aðferðinni sem lýst er í McCullough 2004:

$$ABL = \frac{EBV * (Hb_{fyrir} - Hb_{eftir})}{(Hb_{fyrir} + Hb_{eftir})/2} + V_{WB} + \frac{5}{3} V_{PC}$$

EBV= Gert er ráð fyrir að áætlað blóðmagn sé 70 cm³/kg*þyngd (kg); (Hb_{fyrir}- Hb_{eftir}) = Breyting á blóðrauða (Hb) meðan á brottnámi brunaskorpu stóð; V_{WB}= Magn [ml] af heilblóði sem gefið var meðan á brottnámi brunaskorpu stóð; V_{PC}= Magn [ml] af pökkuðum rauðum blóðkornum sem gefið var meðan á brottnámi brunaskorpu stóð.

Langtímaupplýsingar (12 mánuðir)

Þriðja fasa rannsóknin (DETECT) fól í sér langtímaeftirfylgni til að meta útlitsbætur og virkni. Eftir 12 mánuði sýndi mat á örину samkvæmt MVSS-kvarðanum sambærilegar niðurstöður fyrir lyfið, staðlaða umönnun og burðarefni í hlaupformi með skorum sem námu að meðaltali 3,70; 5,08 og 5,63, talið upp í sömu röð. Tölfræðigreiningar bentu til þess að verkun af meðferð með lyfinu væri ekki síðri

(non-inferiority) (fyrirfram skilgreind NI mörk sem námu 1,9 stigum) en stöðluð umönnun ($p < 0,0027$).

Mælingar á virkni og lífsgæðum (QOL) eftir 12 mánuði voru svipaðar í meðferðarhópnum. Meðaltal á virknivörðum fyrir neðri útlími (Lower Extremity Functional Scale, LEFS) var svipað hjá hópnum sem fengu lyfið og staðlaða umönnun (og aðeins lægri fyrir þá sem fengu burðarefni í hlaupformi). Meðalskor á QuickDASH voru svipuð hjá hópnum sem fengu staðlaða umönnun og burðarefni í hlaupformi og aðeins lægra hjá þeim sem fengu lyfið. Niðurstöður mats á hreyfisviði (range of motion, ROM) voru svipaðar hjá þeim sem fengu lyfið og staðlaða umönnun, en hærra hlutfall sjúklinga voru með óeðlileg ROM stig í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi. Langtíma lífsgæði, sem mæld voru með EQ-5D VAS (visual analogue scale) og Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B) kvörðunum voru svipuð hjá meðferðarhópnum.

Öryggi tengt hjarta

Í undirransókn á öryggi tengdu hjarta voru hjartalínurit allt að 150 sjúklinga notuð til að meta hugsanleg áhrif lyfsins á hjartalínurit. Rannsóknin sýndi ekki fram á greinileg áhrif lyfsins á hjartsláttartíðni, PR-bil, lengd QRS (afskautun hjarta) og endurskautun hjarta (QTc). Engar nýjar klínískt mikilvægar formfræðilegar breytingar sem voru áhyggjuefni komu fram.

Rannsókn MW2004-02-11 (3. fasi)

Þetta var slembiröðuð, fjölsetra, fjölþjóðleg, opin, 3. fasa staðfestingarrannsókn þar sem lyfið var metið samanborið við staðlaða umönnun í slembiraðaðri, fjölsetra, fjölþjóðlegri, opinni, 3. fasa staðfestingarrannsókn á sjúklingum sem lagðir voru inn á sjúkrahús með djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem nemur 5 til 30% af heildarlíkamsyfirborði, þegar brunasár voru ekki meira en 30% af heildarlíkamsyfirborði í heild. Meðalstærð meðferðarsvæðis marksárs samkvæmt hlutfalli af heildarlíkamsyfirborði var $5,1 \pm 3,5$ fyrir lyfið og $5,2 \pm 3,4$ fyrir staðlaða umönnun.

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

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

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

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

Aðrir megin endapunktur til að greina áhrif voru:

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

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

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

	NexoBrid	Stöðluð umönnun	p-gildi
Djúp hlutþykktar brunasár sem krefjast brottnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	106	88	

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

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

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

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

** Eyðublað um upplýst samþykki

Langtímaupplýsingar

Í fjölsetra rannsókn sem blinduð var gagnvart matsaðilum (MW2012-01-02) og án íhlutunar var lagt mat á langtíma örmyndun og lífsgæði hjá fullorðnum og börnum sem tóku þátt í rannsókn MW2004-11-02. Alls voru 89 einstaklingar skráðir í rannsóknina, þar af 72 fullorðnir (> 18) og 17 börn. Samanburður á eiginleikum í upphafi rannsóknar á milli einstaklinga sem skráðir voru í MW2012-01-02 og einstaklinga sem ekki voru skráðir gaf til kynna að skráða þýðið væri dæmigert fyrir MW-2004-11-02 rannsóknarþýðið.

Mat á öri eftir 2-5 ár með því að nota MVSS-kvarðann sýndi fram á sambærilegan árangur hjá rannsóknarhópnum með heildarskor sem námu að meðaltali 3,12 og 3,38 fyrir lyfið og staðlaða umönnun, talið upp í sömu röð (p=0,88).

Lífsgæði voru metin hjá fullorðnum með því að nota SF-36 spurningalistann. Meðalskor fyrir hinar ýmsu breytur voru svipaðar hjá hópnum sem fékk lyfið og hópnum sem fékk staðlaða umönnun. Heildarskor fyrir líkamlega þætti (51,1 og 51,3, í sömu röð) og heildarskor fyrir andlega þætti (51,8 samanborið við 49,1, talið upp í sömu röð) voru svipuð hjá hópnum sem fékk lyfið og hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

Börn

Hér fyrri neðan er samantekt upplýsinga úr rannsókn MW2004-11-02 um virkni hjá undirhópi barna og unglunga. Tiltækar upplýsingar eru takmarkaðar og ekki ætti að nota lyfið hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

	NexoBrid	Stöðluð umönnun	p-gildi
Djúp hlutþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	23	22	
% sára sem krefjast skurðaðferðar	21,7%	68,2%	0,0017
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Djúp hlutþykktar brunasár grædd með eigin húðflutningi*			
Fjöldi sára	23	22	
% sára sem grædd eru með eigin húðflutningi	21,7%	31,8%	0,4447
% sárasvæða sem grædd eru með eigin húðflutningi (miðgildi ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	29	41	
% sára sem krefjast skurðaðgerðar	20,7%	78%	<0,0001
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Tími fram að algjörri lokun sárs (tími frá ICF**)			
Fjöldi sjúklinga ²	14	15	
Dagar fram að lokun síðasta sárs (miðgildi ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tími þar til fjarlæging brunaskorpu heppnaðist			
Fjöldi sjúklinga	14	15	
Dagar (miðgildi ± SD) frá áverka	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dagar (miðgildi ± SD) frá samþykki	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Sjúklingar þar sem ekki var tilkynnt um að heppnast hefði að fjarlægja brunaskorpu	0	1	

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

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

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

** Eyðublað um upplýst samþykki

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

Sameinaðar 3. fasa rannsóknir (rannsóknir MW2010-03-02 og MW2004-02-11)

Greining á gögnum um lokun sára

Í DETECT (MW2010 03-02) rannsókninni var mældur meðaltími fram að algjörri lokun sára 29,35 dagar [SD 19,33] og 27,77 dagar [SD 19,83] fyrir meðferðarhópana sem fengu lyfið og staðlaða

umönnun, talið upp í sömu röð (áætlaður miðgildistími: 27 dagar fyrir lyfið samanborið við 28 daga fyrir staðlaða umönnun. Staðfest var að verkun var ekki lakari = (7 daga mörk fyrir verkun sem var ekki lakari (non-inferiority margin)) í NexoBrid meðferðarhópnum samanborið við staðlaða umönnun ($p=0,0003$).

Niðurstöður úr sameinuðum gögnum um lokun sára úr báðum 3. fasa rannsóknunum studdu að verkun lyfsins væri ekki lakari samanborið við staðlaða umönnun byggt á 7 daga mörkum fyrir verkun sem var ekki lakari. Byggt á sameinuðum gögnum úr DETECT rannsókninni og rannsókn MW2004-02-11, var tími fram að algjörri lokun sára aðeins lengri hjá hópnum sem fékk lyfið heldur en hjá hópnum sem fékk staðlaða umönnun samkvæmt útreikningi með raunverulegum gögnum (meðaltal 31,7 dagar fyrir lyfið á móti 29,8 dögum fyrir staðlaða umönnun) eða samkvæmt áætlun með Kaplan-Meier aðferð (miðgildi 30,0 dagar samanborið við 25,0 daga). Tíminn fram að algjörri lokun sára var tæpum 7 dögum lengri með lyfinu heldur en með staðlaðri umönnun (p fyrir verkun sem er ekki lakari=0,0006).

Alvarlegar aukaverkanir

Sameinaðar greiningar úr 3. fasa rannsóknum (rannsóknum MW2010-03-02 og MW2004-02-11 sýndu fram á að hlutfall sjúklinga sem fengu alvarlega aukaverkun sem fram kom meðan á meðferð stóð (TEAE) var svipað (< 2% munur) hjá hópnum sem fengu lyfið (8,5%; 15/177) og staðlaða umönnun (6,7%; 10/149).

Algengast var að tilkynnt væri um alvarlega aukaverkun sem fram kom meðan á meðferð stóð í líffæraflokknum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra, bæði hjá hópnum sem fékk lyfið (2,8%) og hópnum sem fékk staðlaða umönnun (2,7%).

Aðeins 2 tilvik komu fram hjá fleiri en einum sjúklingi (sýking kom fram hjá 3 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið og einum sjúklingi í hópnum sem fékk staðlaða umönnun, bakteríusýking í sári kom fram hjá 2 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið og sýking í sári kom fram hjá einum sjúklingi í hópnum sem fékk staðlaða umönnun).

Tilkynnt var um sýklasótt og aukaverkanir tengdar bakteríudreyra (alvarlegar og ekki alvarlegar) með svipaðri tíðni í hópnum sem fengu lyfið og staðlaða umönnun: 2,8% í hópnum sem fékk lyfið og 2% í hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Könnunargreiningar á lyfjahlvörfum voru gerðar á undirhópi NexoBrid sjúklinga sem tóku þátt í rannsókn MW2008-09-03 og rannsókn MW2010-03-02 (DETECT), með því að nota sömu lífgreiningaraðferð. Greiningarnar voru gerðar á þéttni NexoBrid í sermi samanborið við tímagögn og fjölda meðferða.

Eftir staðbundna gjöf lyfsins komu fram vísbendingar um altæka útsetningu í sermi hjá öllum sjúklingum. Almennt séð virðist lyfið frásogast hratt, með miðgildi T_{max} sem nemur 4,0 klst. (lengd meðferðar). Útsetning fyrir NexoBrid greindist með mælanlegri þéttni í sermi 48 klst. eftir gjöf skammts. Engin mælanleg þéttni kom fram hjá meirihluta sjúklinga eftir 72 klst.

Niðurstöður hvað varðar útsetningu í rannsóknum MW2008-09-03 og MW2010-03-02 eru taldar upp í töflunni hér að neðan.

Ekki mældust gildi hjá öllum sjúklingum fyrir meira en 4 klst., þar sem AUC_{last} gildin fyrir suma sjúklinga ná aðeins yfir 4 klst. útsetningu samanborið við 48 klst. útsetningu hjá öðrum sjúklingum. Í báðum rannsóknunum á lyfjahlvörfum var tölfræðilega marktæk fylgni á milli C_{max} og AUC_{0-4} gilda í sermi samanborið við skammt eða hlutfall heildarlíkamsyfirborðs, sem bendir til aukningar á útsetningu sem er háð skammti/meðferðarsvæði. Dýpt sárs sem meðhöndlað hefur verið með lyfinu hefur óveruleg áhrif á altæka útsetningu.

Samantekt á lyfjahvarfabreytum* sem mældar voru hjá öllum sjúklingum úr rannsókn MW2008-09-03 og MW2010-03.02

Auðkenni rannsóknar	N	T _{max} Miðgildi (bil) (klst.)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /skammtur (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (klst.*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /skammtur (klst.*ng/ml/g)	AUC _{last} (klst.*ng/ml)	AUC _{last} /skammtur (klst.*ng/ml/g)
Rannsókn MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50 - 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 ^a	103±48,8 ^a	2760±2870	149±147
Rannsókn MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Lágmark=30,7) (Hámark=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

*Gildi eru skráð sem meðaltal ± SD, að undanskildu T_{max}, sem er skráð sem miðgildi (lágmark-hámark).

AUC_{last}= flatarmál undir ferli fram að síðasta mælanlega tímapunkti, AUC₀₋₄= flatarmál undir þéttni-tímaferli frá tímanum núll til tímans 4 klst., C_{max}=hámarksþéttni sem mælst hefur, T_{max}=tíminn þegar hámarksþéttinn mældist

Dreifing

Samkvæmt því sem fram hefur komið í heimildum binst u.þ.b. 50% brómelaíns andpróteösunum α2-makrógóbúlíni og α1-andkýmótrypsíni í blóðvökva manna.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs á bilinu 12 til 17 klst. að meðaltali, sem styður minnkaða nærveru lyfsins í sermi 72 klst. eftir meðferð.

Börn

Lyfjahvarfabreytur og vægi frásogs hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfið olli ekki marktækri ertingu þegar það var notað á heilbrigða húð dvergsvína en olli verulegri ertingu og verkjum þegar það var notað á skemmda (skaddaða) húð.

Stakt innrennsli í bláæð með lausn sem búin var til með NexoBrid dufti þoldist vel hjá dvergsvinum í allt að 12 mg/kg (og ná þannig 2,5 sinnum hærra gildum í blóðvökva en hjá mönnum eftir að hafa fengið ráðlagðan klínískan skammt við 15% TBSA) en hærra skammtar ollu greinilegum eiturverkunum og blæðingu í ýmsum vefjum. Endurteknar inndælingar í bláæð með skömmtum allt að 12 mg/kg þriðja hvern dag þoldust vel fram yfir fyrstu þrjár inndælingar en vart varð við alvarleg klínísk merki um eiturverkanir (t.d. blæðingar í nokkrum líffærum) við inndælingarnar þrjár sem á eftir fylgdu. Slík áhrif sáust enn eftir 2 vikna afturbatímabil.

Rannsóknir á fósturvísu- og fósturþroska hjá rottum og kaninum sýndu ekki fram á nein merki um óbeinar eða beinar eiturverkanir á þroska fósturvísu/fóstur þegar lyfið var gefið í bláæð. Hins vegar reyndist útsetning móður mun minni en mest var tilkynnt um við klínískar aðstæður (10–50 sinnum minni en AUC hjá mönnum, 3–50 sinnum minni en C_{max} hjá mönnum). Þar sem lyfið þoldist ekki vel hjá móður er ekki talið að þessar rannsóknir skipti máli hvað varðar áhættumat hjá mönnum. NexoBrid sýndi ekki fram á neinar eiturverkanir á erfðafni í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

Ammóníumsúlfat
Ediksýra

Hlaup

Karbómer 980
Vatnsfrítt tvínatríumfosfat
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

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

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

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

Má ekki frjósa.

6.5 Gerð fláts og innihald

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

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

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tilkynnt hefur verið um að einstaklingar sem meðhöndla brómelaín við vinnu sína geti orðið fyrir næmingu. Næming getur hafa komið til vegna innöndunar brómelaínuduft. Ofnæmisviðbrögð gagnvart brómelaíni eru meðal annars bráðaofnæmisviðbrögð og önnur viðbrögð sem koma fram undir eins með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi. Þegar lyfjaduftinu er blandað við hlaupið er nauðsynlegt að meðhöndla það á viðeigandi hátt, meðal annars með því að nota hanska og hlífðarfatnað auk hlífðargleraugna og skurðstofufgrímu (sjá kafla 4.4). Ekki skal anda að sér duftinu, sjá kafla 4.2.

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

Blöndun hlaups (dufti blandað við hlaup)

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 desember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. ágúst 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

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

1. HEITI LYFS

NexoBrid 5 g duft og hlaup fyrir hlaup

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Duft og hlaup fyrir hlaup

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið skal aðeins notað af þjálfuðu heilbrigðisstarfsfólki á sérhæfðum brunadeildum.

Skammtar

5 g duft í 50 g hlaupi er notað á brunasár á svæði sem nemur 2,5% af heildarlíkamsyfirborði fullorðins einstaklings, með þykkt hlauplags sem nemur 1,5 til 3 mm.

Hlaupið skal ekki nota á meira en sem nemur 15% TBSA (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli).

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Aldraðir sjúklingar

Takmörkuð reynsla er af notkun hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára).

Börn

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

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

Lyfjagjöf

Til notkunar á húð.

Fyrir notkun þarf að blanda duftinu við hlaupið þannig að úr verði einsleitt hlaup. Sjá leiðbeiningar um blöndun í kafla 6.6.

Þegar hlaupið hefur verið blandað, skal nota það á hreint og rakt sár sem laust er við keratín (blöðrur fjarlægðar).

Hvert hettuglas, hlaup eða blandað hlaup skal aðeins nota í eitt skipti.

Fjarlægja þarf lyf sem notuð eru staðbundið (svo sem silfur súlfadíasín eða póvidonjod) af sárinu og hreinsa þarf sárið áður en hlaupið er notað, þar sem brunaskorpa sem mettuð er af lyfjum og leifum þeirra minnkar virkni þess og dregur úr verkun.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf, sjá kafla 6.6.

Gæta skal varúðar áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þegar lyfjaduftinu er blandað saman við hlaupið er nauðsynlegt að meðhöndla lyfið á viðeigandi hátt, meðal annars með því að nota hanska og hlífðarfatnað auk hlífðarglæraugna og skurðstofugrímu (sjá kafla 4.4). Ekki skal anda að sér duftinu, sjá kafla 6.6.

Undirbúningur sjúklings og sárs

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

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

Notkun hlaupsins

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

Hlaupið fjarlægt

- Fjarlægging lyfsins er sársaukafull aðgerð og krefst fullnægjandi verkjameðferðar og/eða svæfingar. Gefa þarf viðeigandi lyf til að fyrirbyggja verki að minnsta kosti 15 mínútum fyrir notkun hlaupsins.
- Eftir 4 klst. meðferð með lyfinu skal fjarlægja loftþétta línið með smitgát.
- Fjarlægja þarf límlagið með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum (t.d. tunguspaða).
- Fjarlægja þarf uppleystu brunaskorpuna af sárinu með því að strjúka hana burt með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum.
- Strjúka þarf sárið vandlega, fyrst með stórri og þurri, sæfðri grisju eða þurrku og síðan með sæfðri grisju eða þurrku sem vætt hefur verið með sæfðri jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Nudda þarf meðferðarsvæðið þar til bleikleitt yfirborð með smáblæðingum eða hvítum vef kemur í ljós. Nudd losar ekki viðloðandi óuppleysta brunaskorpu á svæðum þar sem brunaskorpa er enn til staðar.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladrepandi lausn í 2 klst. í viðbót.

Umönnun sára eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmisviðbrögð

Íhuga skal möguleikann á því að lyfið (sem inniheldur prótín) valdi næmingu.

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi (með einkennum svo sem útbrotum, húðroða, lágbrýstingi, hraðtakti) hjá sjúklingum sem gangast undir brotnám á lífvana vef með meðferðinni (sjá kafla 4.8). Í þessum tilvikum var orsakasamband við lyfið talið hugsanlegt, en einnig skal íhuga hugsanlegt ofnæmi fyrir lyfjum eins og ópríóíðaverkjalyfjum sem gefin eru samhliða. Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum gegn brómelaíni til innöndunar í heimildum (þar á meðal bráðaofnæmi og önnur bráðum viðbrögð með einkennum eins og berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögðum í slímhúð og meltingarvegi). Engin áhætta við dagleg störf kom fram í rannsókn þar sem magn loftborinna agna var metið við blöndun NexoBrid hlaups.

Að auki hefur verið tilkynnt um síðkomin ofnæmisviðbrögð í húð (varabólgu) eftir langtímaútsetningu á húð (munnskol) og grun um næmingu í kjölfar inntöku og í kjölfar endurtekinnar útsetningar með innöndun við dagleg störf.

Fyrir notkun þarf saga um ofnæmi að liggja fyrir (sjá kafla 4.3 og 6.6).

Útsetning á húð

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

Víxlnæmi

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

Svæfing

Fjarlæging vefs með ensímum er sársaukafull aðgerð og hana má aðeins framkvæma eftir að fullnægjandi verkjameðferð og/eða svæfing hefur verið staðfest.

Ekki er mælt með notkun lyfsins við eftirfarandi brunasárum

Ekki er mælt með notkun meðferðarinnar við:

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

Brunasár sem takmörkuð eða engin reynsla liggur fyrir um

Engin reynsla liggur fyrir varðandi notkun lyfsins við brunasárum á spangarsvæði og kynfærum.

Notkun hjá sjúklingum með hjarta- og lungnasjúkdóma eða lungnasjúkdóma

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

Brunasár í andliti

Í heimildum hefur verið greint frá árangursríkri notkun lyfsins á brunasár á andliti. Brunaskurðlæknar sem ekki hafa reynslu af notkun lyfsins skulu ekki hefja notkun þess á brunasár í andliti. Nota skal meðferðina með varúð hjá slíkum sjúklingum.

Augnvernd

Forðast þarf beina snertingu við augu. Verja þarf augu vandlega við meðhöndlun brunasárs í andliti með því að nota feitt augnsmyrsl á augun og vaselínsmyrslu sem límlag (adhesive barrier petroleum ointment) umhverfis augun til að þekja þau og hylja með loftþéttri filmu.

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

Augnælknisskoðun er ráðlögð fyrir og eftir hreinsun á lífvana vef.

Frásög í blóðrás

Þykkni prótínkljúfa auðgaðra með brómelaíni frásogast út í blóðrásina um sárasvæði (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar lyfjahvarfærðilegar upplýsingar eru fyrir hendi hjá sjúklingum með TBSA yfir 15%. Af öryggisástæðum (sjá einnig kafla 4.4, Blóðstorkukvilli) ætti ekki að nota lyfið á meira en 15% af heildarlíkamsyfirborði (TBSA).

Forvarnir gegn fylgikvillum sára

Fylgja skal almennum meginreglum um rétta umönnun brunasára við notkun lyfsins. Þá skal meðal annars hylja viðkomandi vef á réttan hátt (sjá kafla 4.2).

Við klínískar rannsóknir var sárum með sýnilegum leifum af húð leyft að gróa af sjálfsdáðum með þekjuvefsmyndun. Í allmörgum tilvikum náðist ekki nægur bati og þurfti húðflutning síðar sem tafði fyrir því að sárið lokaðist, sem getur hafa aukið hættuna á fylgikvillum tengdum sárinu. Þess vegna ætti að framkvæma eigin húðflutning sem fyrst á fullþykktarsár og djúp brunasár sem ekki gróa tímanlega af sjálfsdáðum með þekjuvefsmyndun eftir hreinsun á lífvana vef með NexoBrid (sjá kafla 5.1). Íhuga skal líka vandlega að nota varanlega húðþekju (t.d. eigin húðflutning) á hlutþykktarsár fljótlega eftir hreinsun með NexoBrid. Sjá kafla 4.2 og 4.8).

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

Blóðstorkukvilli

Fræðigreinar hafa fjallað um að eftir inntöku brómelaíns hafi dregið úr blóðflögusamloðun og dregið hafi úr fibrínógeni í blóðvökva og hófleg aukning orðið á tromboplastín- og prótrombín tíma. Upplýsingar fengnar *in vitro* og úr rannsóknum á dýrum gefa til kynna að bromelaín geti einnig örvað fibrínsundrun. Við klíníska þróun lyfsins kom ekkert fram sem benti til aukinnar hættu á blæðingu eða blæðingar á staðnum þar sem lífvana vefur var fjarlægður.

Ekki skal nota meðferðina á sjúklinga með ómeðhöndlaða storkusjúkdóma. Gæta skal varúðar við notkun hennar hjá sjúklingum á meðferð með segavarnarlyfjum eða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á blóðstorkun, og hjá sjúklingum með of fáar blóðflögur og aukna hættu á blæðingu af öðrum ástæðum, t.d. með ætisár og blóðsýkingu. Hafa skal eftirlit með sjúklingum varðandi hugsanleg merki um storkutrufnanir og merki um blæðingu.

Klínískt eftirlit

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

- Hækkun líkamshita.
- Merki um staðbundna og allsherjar bólgu- og sýkingar.

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

Sýkladrepani lyf til staðbundinnar notkunar fjarlægð áður en NexoBrid er notað

Öll sýkladrepani lyf til staðbundinnar notkunar skulu fjarlægð áður en lyfið er notað. Leifar sýkladrepani lyfja kunna að skerða virkni lyfsins með því að draga úr verkun þess.

Nauðsynlegt er að meðhöndla lyfið á viðeigandi hátt, meðal annars með því að nota hanska og hlífðarfatnað auk hlífðargleraugna og skurðstofugrímu. Ekki skal anda að sér duftinu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun

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

CYP2C8 og CYP 2C9 hvarfefni

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

Bakteríueyðandi lyf til staðbundinnar notkunar

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

Flúorúrasíl og vinkristín

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

ACE hemlar

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

Benzódíazepín, barbitúröt, fikniefni og geðdeyfðarlyf

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun þykkis prótínkljúfa auðgaðra með brómelaíni eða umbrotsefni þess á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að meta nægilega getu lyfsins til þess að trufla þroska fósturvísis/fósturs (sjá kafla 5.3).

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismynstri

Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um voru skammvinnur sótthiti/ofhiti og staðbundinn verkur (tíðni 15,2% og 4,0%, talið upp í sömu röð).

Listi yfir aukaverkanir

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniheitin sem notuð eru hér að neðan: mjög algengar ($\geq 1/10$) algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

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

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra

Algengar: Sýking í sári*

Ónæmiskerfi

Algengar: Ofnæmisviðbrögð sem ekki eru alvarleg eins og útbrot^a

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

Hjarta

Algengar: Hraðtaktur*

Húð og undirhúð

Algengar: Fylgikvillar sára*

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Sótthiti/ofhiti*

Algengar: Staðbundinn verkur*

* sjá Lýsing á völdum aukaverkunum hér að neðan.

^a sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sótthiti/ofhiti

Í sameinuðum rannsóknum MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02 þar sem vætt er með viðtekinni sýklavörn við meðferðarsvæðið fyrir og eftir notkun lyfsins (sjá kafla 4.2) var tilkynnt um sóttthita eða ofhita hjá 15,2% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með því og hjá 11,3% sjúklinga í samanburðarhópi sem fengu staðlaða umönnun (standard of care, SOC).

Í fyrri rannsóknum þar sem ekki var vætt með sýklavörn (rannsóknum MW2001-10-03 og MW2002-04-01) var tilkynnt um sóttthita eða ofhita hjá 35,1% þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með NexoBrid samanborið við 8,6% þeirra sem fengu staðlaða umönnun.

Staðbundinn verkur

Í sameinuðum rannsóknum MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02 þar sem meðferðin með lyfinu fól í sér að mælt var með fyrirbyggjandi verkjastillingu eins og venja er þegar skipt er um mikið magn af líni hjá brunasjúklingum (sjá kafla 4.2) var tilkynnt um verk hjá 4,0% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfinu og hjá 3,8 % sjúklinga í samanburðarhópi sem fengu staðlaða umönnun.

Í fyrri rannsóknum þar sem verkjastillingu var beitt hjá sjúklingum í meðferð með lyfinu eftir þörfum var tilkynnt um staðbundinn verk hjá 23,4% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfinu og 5,7% hjá hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

Sýking í sári

Í sameinuðum rannsóknum þar sem vætt er með viðtekinni sýklavörn við meðferðarsvæðið fyrir og eftir notkun lyfsins (rannsóknum MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02), var tíðni sýkingar í sári 5,4% í hópnum sem fékk lyfið og 8,1% í hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

Í sameinuðum rannsóknum sem gerðar voru áður en vætt var með viðtekinni sýklavörn við meðferðarsvæðið (rannsóknir MW2001-10-03 og MW2002-04-01), var tíðni sýkingar í sári 7,8% í hópnum sem fékk lyfið og 0% í hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

Fylgikvillar sárs

Fylgikvillar sárs sem tilkynnt var um voru m.a.: dýpkun sárs, uppþornun sárs, enduropnun sárs, græðlingstap/græðlingsbilun og staðbundinn margúll í húð.

Í sameinuðum 2. og 3. fasa rannsóknum (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02) sem tóku til 300 sjúklinga sem fengu NexoBrid og 195 sjúklinga sem fengu staðlaða umönnun, var tilkynnt um eftirfarandi tíðni: fylgikvillar sárs 3% hjá sjúklingum sem fengu NexoBrid og 1,5% hjá sjúklingum sem fengu staðlaða umönnun, græðlingstap/græðlingsbilun 3% hjá sjúklingum sem fengu NexoBrid og 2,5% hjá sjúklingum sem fengu staðlaða umönnun, niðurbrot sárs 1% bæði hjá sjúklingum sem fengu NexoBrid og staðlaða umönnun, staðbundinn margúll í húð 0,7% hjá sjúklingum sem fengu NexoBrid og ekkert tilvik hjá sjúklingum sem fengu staðlaða umönnun.

Hraðtaktur

Í sameinuðum 2. og 3. fasa rannsóknum (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02) fundu 2,7% sjúklinga fyrir hraðtakti þegar skammt var liðið frá NexoBrid meðferð. Íhuga skal aðrar orsakir hraðtakts (t.d. almennt brunaástand, aðgerðir sem valda sársauka, hita og ofþornun).

Börn

Aðeins takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum. Út frá þeim upplýsingum er gert ráð fyrir að heildaröryggismynstur hjá börnum 4 ára og eldri og hjá unglingum sé svipað og hjá fullorðnum. Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

Verkun og öryggi

Alls fengu 467 sjúklingar meðferð með þykkni prótínkljúfa auðguðu með brómelaíni í klínískri rannsókn.

DETECT rannsóknin (MW2010-03-02)- (fasi 3b)

Þessi rannsókn var fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð, þriggja hópa samanburðarrannsókn sem blinduð var gagnvart matsaðilum (assessor blinded), sem miðaði að því að sýna fram á yfirburði meðferðar með lyfinu fram yfir samanburðarmeðferð með burðarefni í hlaupformi (Gel Vehicle) (lyfleysu) og staðlaða umönnun hjá fullorðnum sjúklingum á sjúkrahúsi með djúp hlutþykktar- og/eða fullþykktarbrunasár sem námu > 3% af heildarlíkamsyfirborði og brunasár sem náðu í heildina ekki yfir meira en 30% af heildarlíkamsyfirborði. Meðalhlutfall af heildarlíkamsyfirborði fyrir marksárið (target wound, TW) var u.þ.b. 6%.

Greiningar voru skipulagðar í áföngum: Fyrsta greining var gerð í lok bráðafasans (frá upphafsgildi þar til 3 mánuðir voru liðnir frá því að síðasti sjúklingur náði algjörri lokun sárs) og önnur greining var gerð eftir að síðasti sjúklingur náði 12 mánaða eftirfylgniheimsókninni.

Alls var 175 einstaklingum slembiraðað (meðferðarhópur) í hlutfallinu 3:3:1 (lyfið:stöðluð umönnun:burðarefni í hlaupformi) og 169 einstaklingar fengu meðferð. Sjúklingar í meðferðarhópnum sem fengu staðlaða umönnun fengu staðlaða umönnun með og/eða án skurðaðgerðar samkvæmt mati rannsóknaraðila.

Lýðfræðiupplýsingar um þátttakendur og eiginleikar sárs í upphafi rannsóknar voru á heildina litið sambærileg í rannsóknarhópnum. Einstaklingar í hópnum sem fékk lyfið voru á aldrinum 18 til 75 ára, 18 til 72 ára í hópnum sem fékk staðlaða umönnun og 18 til 70 ára í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi. Sextán sjúklingar ≥ 65 ára (9,1%) tóku þátt í rannsókninni. Sjö (7) (9,3%) sjúklingar í hópnum sem fékk lyfið, 5 (6,7%) sjúklingar í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi og 4 (16%) sjúklingar í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi. Meðalaldur í öllum 3 örmunum var 41 ár og 65%, 79% og 60% einstaklinga voru karlkyns í hópnum sem fengu lyfið, staðlaða umönnun

og burðarefni í hlaupformi (lyfleysu), talið upp í sömu röð. Marksárið var brunasvæðið sem ætlunin var að meðhöndla (brottnám brunaskorpu) með lyfinu, staðlaðri umönnun eða burðarefni í hlaupformi. Meðalhluftfall af heildarlíkamsyfirborði fyrir marksárið var 6,28% hjá sjúklingum í meðferðarhópnum sem fékk lyfið, 5,91% í hópnum sem fékk staðlaða umönnun og 6,53% í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi (að meðaltali 1,7 marksár á hvern þátttakanda).

Aðalendapunktur var tíðni algjör (> 95%) brottnáms brunaskorpu samanborið við burðarefni í hlaupformi. Aukaendapunktur voru tíminn sem tók að ljúka brottnámi brunaskorpu, minnkun á skurðaðgerðabyrði og blóðtap sem tengist fjarlægingu lífvana vefjar samanborið við staðlaða umönnun. Tími fram að algjörri lokun sárs, langtímamælingar á útlitsbótum (cosmesis) og virkni samkvæmt MVSS-kvarðanum (Modified Vancouver Scar Scale) að loknu 12 mánaða eftirfylgnitímabilinu voru greind sem öryggisendapunktur.

Tíðni algjör brottnáms brunaskorpu í DETECT rannsókninni

	NexoBrid (ER/N)	Burðarefni í hlaupformi (ER/N)	P-gildi
Tíðni algjör brottnáms brunaskorpu	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p < 0,0001

ER=Brottnám brunaskorpu

Samanborið við staðlaða umönnun leiddi lyfið til marktækrar lækkunar á tíðni brottnáms brunaskorpu með skurðaðgerð (snertilægri (tangential)/minniháttar/afriðu (avulsion)/Versajet og/eða brottnámi með húðslípun), tíma fram að lokum brottnáms brunaskorpu og raunverulegu blóðtapi sem tengist brottnámi brunaskorpu, eins og sýnt er hér að neðan. Svipuð verkun við brottnám brunaskorpu kom fram hjá öldruðum.

Tíðni brottnáms brunaskorpu með skurðaðgerð, tími fram að lokum brottnáms brunaskorpu og blóðtap í DETECT rannsókninni.

	NexoBrid (N=75)	Stöðluð umönnun (N=75)	P-gildi
Tíðni brottnáms með skurðaðgerð (fjöldi þátttakenda)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Miðgildi tímans fram að lokum brottnáms brunaskorpu	1,0 dagar	3,8 dagar	p < 0,0001
Blóðtap tengt brottnámi brunaskorpu ^a	14,2±512,4 ml	814,5±1020,3 ml	p < 0,0001

^a Raunverulegt blóðtap (ABL) reiknað með aðferðinni sem lýst er í McCullough 2004:

$$ABL = \frac{EBV * (Hb_{fyrir} - Hb_{eftir})}{(Hb_{fyrir} + Hb_{eftir})/2} + V_{WB} + \frac{5}{3} V_{PC}$$

EBV= Gert er ráð fyrir að áætlað blóðmagn sé 70 cm³/kg*þyngd (kg); (Hb_{fyrir}- Hb_{eftir}) = Breyting á blóðrauða (Hb) meðan á brottnámi brunaskorpu stóð; V_{WB}= Magn [ml] af heilblóði sem gefið var meðan á brottnámi brunaskorpu stóð; V_{PC}= Magn [ml] af pökkuðum rauðum blóðkornum sem gefið var meðan á brottnámi brunaskorpu stóð.

Langtímaupplýsingar (12 mánuðir)

Þriðja fasa rannsóknin (DETECT) fól í sér langtímaeftirfylgni til að meta útlitsbætur og virkni. Eftir 12 mánuði sýndi mat á örину samkvæmt MVSS-kvarðanum sambærilegar niðurstöður fyrir lyfið, staðlaða umönnun og burðarefni í hlaupformi með skorum sem námu að meðaltali 3,70; 5,08 og 5,63, talið upp í sömu röð. Tölfræðigreiningar bentu til þess að verkun af meðferð með lyfinu væri ekki síðri

(non-inferiority) (fyrirfram skilgreind NI mörk sem námu 1,9 stigum) en stöðluð umönnun ($p < 0,0027$).

Mælingar á virkni og lífsgæðum (QOL) eftir 12 mánuði voru svipaðar í meðferðarhópnum. Meðaltal á virkniværðing fyrir neðri útlími (Lower Extremity Functional Scale, LEFS) var svipað hjá hópnum sem fengu lyfið og staðlaða umönnun (og aðeins lægri fyrir þá sem fengu burðarefni í hlaupformi). Meðalskor á QuickDASH voru svipuð hjá hópnum sem fengu staðlaða umönnun og burðarefni í hlaupformi og aðeins lægra hjá þeim sem fengu lyfið. Niðurstöður mats á hreyfisviði (range of motion, ROM) voru svipaðar hjá þeim sem fengu lyfið og staðlaða umönnun, en hærra hlutfall sjúklinga voru með óeðlileg ROM stig í hópnum sem fékk burðarefni í hlaupformi. Langtíma lífsgæði, sem mæld voru með EQ-5D VAS (visual analogue scale) og Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B) kvörðunum voru svipuð hjá meðferðarhópnum.

Öryggi tengt hjarta

Í undirannsókn á öryggi tengdu hjarta voru hjartalínurit allt að 150 sjúklinga notuð til að meta hugsanleg áhrif lyfsins á hjartalínurit. Rannsóknin sýndi ekki fram á greinileg áhrif lyfsins á hjartsláttartíðni, PR-bil, lengd QRS (afskautun hjarta) og endurskautun hjarta (QTc). Engar nýjar klínískt mikilvægar formfræðilegar breytingar sem voru áhyggjuefni komu fram.

Rannsókn MW2004-02-11 (3. fasi)

Þetta var slembiröðuð, fjölsetra, fjölþjóðleg, opin, 3. fasa staðfestingarrannsókn þar sem lyfið var metið samanborið við staðlaða umönnun í slembiraðaðri, fjölsetra, fjölþjóðlegri, opinni, 3. fasa staðfestingarrannsókn á sjúklingum sem lagðir voru inn á sjúkrahús með djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem nemur 5 til 30% af heildarlíkamsyfirborði, þegar brunasár voru ekki meira en 30% af heildarlíkamsyfirborði í heild. Meðalstærð meðferðarsvæðis marksárs samkvæmt hlutfalli af heildarlíkamsyfirborði var $5,1 \pm 3,5$ fyrir lyfið og $5,2 \pm 3,4$ fyrir staðlaða umönnun.

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

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

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

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

Aðrir megin endapunktur til að greina áhrif voru:

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

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

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

	NexoBrid	Stöðluð umönnun	p-gildi
Djúp hlutþykktar brunasár sem krefjast brottnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	106	88	

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

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

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

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

** Eyðublað um upplýst samþykki

Langtímaupplýsingar

Í fjölsetra rannsókn sem blinduð var gagnvart matsaðilum (MW2012-01-02) og án íhlutunar var lagt mat á langtíma örmyndun og lífsgæði hjá fullorðnum og börnum sem tóku þátt í rannsókn MW2004-11-02. Alls voru 89 einstaklingar skráðir í rannsóknina, þar af 72 fullorðnir (> 18) og 17 börn. Samanburður á eiginleikum í upphafi rannsóknar á milli einstaklinga sem skráðir voru í MW2012-01-02 og einstaklinga sem ekki voru skráðir gaf til kynna að skráða þýðið væri dæmigert fyrir MW-2004-11-02 rannsóknarþýðið.

Mat á öri eftir 2-5 ár með því að nota MVSS-kvarðann sýndi fram á sambærilegan árangur hjá rannsóknarhópnum með heildarskor sem námu að meðaltali 3,12 og 3,38 fyrir lyfið og staðlaða umönnun, talið upp í sömu röð (p=0,88).

Lífsgæði voru metin hjá fullorðnum með því að nota SF-36 spurningalistann. Meðalskor fyrir hinar ýmsu breytur voru svipaðar hjá hópnum sem fékk lyfið og hópnum sem fékk staðlaða umönnun. Heildarskor fyrir líkamlega þætti (51,1 og 51,3, í sömu röð) og heildarskor fyrir andlega þætti (51,8 samanborið við 49,1, talið upp í sömu röð) voru svipuð hjá hópnum sem fékk lyfið og hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

Börn

Hér fyrri neðan er samantekt upplýsinga úr rannsókn MW2004-11-02 um virkni hjá undirhópi barna og unglunga. Tiltækar upplýsingar eru takmarkaðar og ekki ætti að nota lyfið hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

	NexoBrid	Stöðluð umönnun	p-gildi
Djúp hlutþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	23	22	
% sára sem krefjast skurðaðferðar	21,7%	68,2%	0,0017
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Djúp hlutþykktar brunasár grædd með eigin húðflutningi*			
Fjöldi sára	23	22	
% sára sem grædd eru með eigin húðflutningi	21,7%	31,8%	0,4447
% sárasvæða sem grædd eru með eigin húðflutningi (miðgildi ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Djúp hlutþykktar og/eða fullþykktar brunasár sem krefjast brotnáms með skurði/húðslípunar (skurðaðgerð)			
Fjöldi sára	29	41	
% sára sem krefjast skurðaðgerðar	20,7%	78%	<0,0001
% sárasvæðis sem krefst brotnáms með skurði eða húðslípunar ¹ (miðgildi ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Tími fram að algjörri lokun sárs (tími frá ICF**)			
Fjöldi sjúklinga ²	14	15	
Dagar fram að lokun síðasta sárs (miðgildi ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tími þar til fjarlæging brunaskorpu heppnaðist			
Fjöldi sjúklinga	14	15	
Dagar (miðgildi ± SD) frá áverka	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dagar (miðgildi ± SD) frá samþykki	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Sjúklingar þar sem ekki var tilkynnt um að heppnast hefði að fjarlægja brunaskorpu	0	1	

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

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

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

** Eyðublað um upplýst samþykki

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

Sameinaðar 3. fasa rannsóknir (rannsóknir MW2010-03-02 og MW2004-02-11)

Greining á gögnum um lokun sára

Í DETECT (MW2010 03-02) rannsókninni var mældur meðaltími fram að algjörri lokun sára 29,35 dagar [SD 19,33] og 27,77 dagar [SD 19,83] fyrir meðferðarhópana sem fengu lyfið og staðlaða

umönnun, talið upp í sömu röð (áætlaður miðgildistími: 27 dagar fyrir lyfið samanborið við 28 daga fyrir staðlaða umönnun. Staðfest var að verkun var ekki lakari = (7 daga mörk fyrir verkun sem var ekki lakari (non-inferiority margin)) í NexoBrid meðferðarhópnum samanborið við staðlaða umönnun ($p=0,0003$).

Niðurstöður úr sameinuðum gögnum um lokun sára úr báðum 3. fasa rannsóknunum studdu að verkun lyfsins væri ekki lakari samanborið við staðlaða umönnun byggt á 7 daga mörkum fyrir verkun sem var ekki lakari. Byggt á sameinuðum gögnum úr DETECT rannsókninni og rannsókn MW2004-02-11, var tími fram að algjörri lokun sára aðeins lengri hjá hópnum sem fékk lyfið heldur en hjá hópnum sem fékk staðlaða umönnun samkvæmt útreikningi með raunverulegum gögnum (meðaltal 31,7 dagar fyrir lyfið á móti 29,8 dögum fyrir staðlaða umönnun) eða samkvæmt áætlun með Kaplan-Meier aðferð (miðgildi 30,0 dagar samanborið við 25,0 daga). Tíminn fram að algjörri lokun sára var tæpum 7 dögum lengri með lyfinu heldur en með staðlaðri umönnun (p fyrir verkun sem er ekki lakari=0,0006).

Alvarlegar aukaverkanir

Sameinaðar greiningar úr 3. fasa rannsóknum (rannsóknum MW2010-03-02 og MW2004-02-11 sýndu fram á að hlutfall sjúklinga sem fengu alvarlega aukaverkun sem fram kom meðan á meðferð stóð (TEAE) var svipað (< 2% munur) hjá hópnum sem fengu lyfið (8,5%; 15/177) og staðlaða umönnun (6,7%; 10/149).

Algengast var að tilkynnt væri um alvarlega aukaverkun sem fram kom meðan á meðferð stóð í líffæraflokknum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra, bæði hjá hópnum sem fékk lyfið (2,8%) og hópnum sem fékk staðlaða umönnun (2,7%).

Aðeins 2 tilvik komu fram hjá fleiri en einum sjúklingi (sýking kom fram hjá 3 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið og einum sjúklingi í hópnum sem fékk staðlaða umönnun, bakteríusýking í sári kom fram hjá 2 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið og sýking í sári kom fram hjá einum sjúklingi í hópnum sem fékk staðlaða umönnun).

Tilkynnt var um sýklasótt og aukaverkanir tengdar bakteríudreyra (alvarlegar og ekki alvarlegar) með svipaðri tíðni í hópnum sem fengu lyfið og staðlaða umönnun: 2,8% í hópnum sem fékk lyfið og 2% í hópnum sem fékk staðlaða umönnun.

5.2 Lyfjahlörf

Frásög

Könnunargreiningar á lyfjahlörfum voru gerðar á undirhópi NexoBrid sjúklinga sem tóku þátt í rannsókn MW2008-09-03 og rannsókn MW2010-03-02 (DETECT), með því að nota sömu lífgreiningaraðferð. Greiningarnar voru gerðar á þéttni NexoBrid í sermi samanborið við tímagögn og fjölda meðferða.

Eftir staðbundna gjöf lyfsins komu fram vísbendingar um altæka útsetningu í sermi hjá öllum sjúklingum. Almenn séð virðist lyfið frásogast hratt, með miðgildi T_{max} sem nemur 4,0 klst. (lengd meðferðar). Útsetning fyrir NexoBrid greindist með mælanlegri þéttni í sermi 48 klst. eftir gjöf skammts. Engin mælanleg þéttni kom fram hjá meirihluta sjúklinga eftir 72 klst.

Niðurstöður hvað varðar útsetningu í rannsóknum MW2008-09-03 og MW2010-03-02 eru taldar upp í töflunni hér að neðan.

Ekki mældust gildi hjá öllum sjúklingum fyrir meira en 4 klst., þar sem AUC_{last} gildin fyrir suma sjúklinga ná aðeins yfir 4 klst. útsetningu samanborið við 48 klst. útsetningu hjá öðrum sjúklingum. Í báðum rannsóknunum á lyfjahlörfum var tölfræðilega marktæk fylgni á milli C_{max} og AUC_{0-4} gilda í sermi samanborið við skammt eða hlutfall heildarlíkamsyfirborðs, sem bendir til aukningar á útsetningu sem er háð skammti/meðferðarsvæði. Dýpt sárs sem meðhöndlað hefur verið með lyfinu hefur óveruleg áhrif á altæka útsetningu.

Samantekt á lyfjahvarfabreytum* sem mældar voru hjá öllum sjúklingum úr rannsókn MW2008-09-03 og MW2010-03.02

Auðkenni rannsóknar	N	T _{max} Miðgildi (bil) (klst.)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /skammtur (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (klst.*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /skammtur (klst.*ng/ml/g)	AUC _{last} (klst.*ng/ml)	AUC _{last} /skammtur (klst.*ng/ml/g)
Rannsókn MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50 - 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 ^a	103±48,8 ^a	2760±2870	149±147
Rannsókn MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Lágmark=30,7) (Hámark=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

*Gildi eru skráð sem meðaltal ± SD, að undanskildu T_{max}, sem er skráð sem miðgildi (lágmark-hámark).

AUC_{last}= flatarmál undir ferli fram að síðasta mælanlega tímapunkti, AUC₀₋₄= flatarmál undir þéttni-tímaferli frá tímanum núll til tímans 4 klst., C_{max}=hámarksþéttni sem mælst hefur, T_{max}=tíminn þegar hámarksþéttin mældist

Dreifing

Samkvæmt því sem fram hefur komið í heimildum binst u.þ.b. 50% brómelaíns andpróteösunum α2-makrógóbúlíni og α1-andkýmótrypsíni í blóðvökva manna.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs á bilinu 12 til 17 klst. að meðaltali, sem styður minnkaða nærveru lyfsins í sermi 72 klst. eftir meðferð.

Börn

Lyfjahvarfabreytur og vægi frásogs hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfið olli ekki marktækri ertingu þegar það var notað á heilbrigða húð dvergsvína en olli verulegri ertingu og verkjum þegar það var notað á skemmda (skaddaða) húð.

Stakt innrennsli í bláæð með lausn sem búin var til með NexoBrid dufti þoldist vel hjá dvergsvinum í allt að 12 mg/kg (og ná þannig 2,5 sinnum hærri gildum í blóðvökva en hjá mönnum eftir að hafa fengið ráðlagðan klínískan skammt við 15% TBSA) en hærri skammtar ollu greinilegum eiturverkunum og blæðingu í ýmsum vefjum. Endurteknar inndælingar í bláæð með skömmtum allt að 12 mg/kg þriðja hvern dag þoldust vel fram yfir fyrstu þrjár inndælingar en vart varð við alvarleg klínísk merki um eiturverkanir (t.d. blæðingar í nokkrum líffærum) við inndælingarnar þrjár sem á eftir fylgdu. Slík áhrif sáust enn eftir 2 vikna afturbatímabil.

Rannsóknir á fósturvísu- og fósturþroska hjá rottum og kaninum sýndu ekki fram á nein merki um óbeinar eða beinar eiturverkanir á þroska fósturvísu/fóstur þegar lyfið var gefið í bláæð. Hins vegar reyndist útsetning móður mun minni en mest var tilkynnt um við klínískar aðstæður (10–50 sinnum minni en AUC hjá mönnum, 3–50 sinnum minni en C_{max} hjá mönnum). Þar sem lyfið þoldist ekki vel hjá móður er ekki talið að þessar rannsóknir skipti máli hvað varðar áhættumat hjá mönnum. NexoBrid sýndi ekki fram á neinar eiturverkanir á erfðafni í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

Ammóníumsúlfat
Ediksýra

Hlaup

Karbómer 980
Vatnsfrítt tvínatríumfosfat
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

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

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

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

Má ekki frjósa.

6.5 Gerð fláts og innihald

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

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

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tilkynnt hefur verið um að einstaklingar sem meðhöndla brómelaín við vinnu sína geti orðið fyrir næmingu. Næming getur hafa komið til vegna innöndunar brómelaínuduft. Ofnæmisviðbrögð gagnvart brómelaíni eru meðal annars bráðaofnæmisviðbrögð og önnur viðbrögð sem koma fram undir eins með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi. Þegar lyfjaduftinu er blandað við hlaupið er nauðsynlegt að meðhöndla það á viðeigandi hátt, meðal annars með því að nota hanska og hlífðarfatnað auk hlífðargleraugna og skurðstofufgrímu (sjá kafla 4.4). Ekki skal anda að sér duftinu, sjá kafla 4.2.

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

Blöndun hlaups (dufti blandað við hlaup)

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 desember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. ágúst 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Ísrael

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**
Áður en lyfið er markaðssett í hverju aðildarríki, skal markaðsleyfishafinn komast að samkomulagi við innlend lögbær lyfjafirvöld um innihald og útfærslu fræðsluefnis. Markaðsleyfishafinn skal tryggja, við markaðssetningu lyfsins, að allt heilbrigðisstarfsfólk á sérhæfðum brunadeildum sem gert er ráð fyrir að noti og/eða ávísi NexoBrid fái sérstaka þjálfun og fái fræðslupakka.

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

Fræðslupakkinn skal innihalda eftirfarandi:

- Samantekt um eiginleika lyfsins og fylgiseðil
- Upplýsingapakka fyrir heilbrigðisstarfsfólk

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

Áður en NexoBrid er ávísað

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

Áður en NexoBrid er notað

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

Eftir notkun NexoBrid

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

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skal ljúka rannsókn á fjarlægingu vefs með ensímum hjá brunasjúklingum (börnum og fullorðnum): Samanburður við hefðbundna umönnun (aðferðarlýsing MW2010-03-02), byggð á aðferðarlýsingu sem CHMP hefur samþykkt.	30/06/2022

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Duft og hlaup fyrir hlaup

1 hettuglas með 2 g af duft
1 glas með 20 g af hlaupi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Duft og hlaup blandist fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Aðeins einnota.

Til notkunar á húð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

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

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

NexoBrid duft (hettuglas)

1. HEITI LYFS

NexoBrid 2 g duft fyrir hlaup
þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni

2. VIRK EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Edikssýra, ammoníumsúlfat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Duft fyrir hlaup
2 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Duft og hlaup til blöndunar fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota.

Til notkunar á húð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hlaup fyrir NexoBrid duft

1. HEITI LYFS

Hlaup fyrir NexoBrid 2 g

2. VIRK EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hlaup
20 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dufti og hlaupi skal blandað saman fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota.

Til notkunar á húð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Duft og hlaup fyrir hlaup

1 hettuglas með 5 g af dufti
1 glas með 50 g af hlaupi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Duft og hlaup blandist fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Aðeins einnota.

Til notkunar á húð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

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

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

NexoBrid duft (hettuglas)

1. HEITI LYFS

NexoBrid 5 g duft fyrir hlaup
þykkni prótínkljúfa auðgað með brómelaíni

2. VIRK EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Edikssýra, ammoníumsúlfat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Duft fyrir hlaup
5 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Duft og hlaup til blöndunar fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota.

Til notkunar á húð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hlaup fyrir NexoBrid duft

1. HEITI LYFS

Hlaup fyrir NexoBrid 5 g

2. VIRK EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hlaup
50 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dufti og hlaupi skal blandað saman fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota.

Til notkunar á húð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/803/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

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

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

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

1. Upplýsingar um NexoBrid og við hverju það er notað

Upplýsingar um NexoBrid

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

Við hverju NexoBrid er notað

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

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

2. Áður en byrjað er að nota NexoBrid

Ekki má nota NexoBrid:

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- þú ert með hjartasjúkdóm;
- þú ert með sykursýki;
- þú ert með virkt magasár,
- þú ert með æðasjúkdóm (með æðastíflu);
- þú ert með ígræði, gangráð eða æðasamveitu;
- þú ert með blæðingarvandamál eða þú tekur blóðþynnningarlyf;

- sár þín hafa komist í snertingu við efnasambönd eða önnur hættuleg efni;
- þú ert með lungnasjúkdóm;
- lungu hafa eða geta hafa skaðast af innöndun reyks;
- þú ert með ofnæmi gegn papaíni, latexí, býflugnastungum eða frjókornum ólífutríjaa. Ef svo er getur þú líka fengið ofnæmisviðbrögð gagnvart NexoBrid.

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

Ofnæmisviðbrögð geta reynst alvarleg og þarfnast lækni meðferðar.

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

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

NexoBrid kann að draga úr segamyndun í blóði sem eykur hættu á blæðingu. Nota ætti NexoBrid með varúð ef þú færð meðferð með lyfjum sem draga úr getu blóðsins til að mynda storku (svokölluðum blóðþynningarlyfjum) eða ef þú ert með almenna tilhneigingu til að blæða, magasár, blóðeitrun eða annað ástand sem kann að valda blæðingu. Í kjölfar meðferðar með NexoBrid er hugsanlegt að lækinn athugi blóðstorkun hjá þér.

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

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

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða NexoBrid

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

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

NexoBrid getur aukið áhrif tiltekinna lyfja sem eru óvirkjuð fyrir tilstilli lifrarendisíms sem nefnist CYP2C8 og CYP2C9. Það er vegna þess að NexoBrid getur frásogast úr brunasárinu í blóðrásina. Dæmi um slík lyf eru:

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

- warfarín (notað til blóðþynningar) og
- fenytoín (notað við flogaveiki).
- magnað viðbrögð við krabbameinslyfjunum flúorúrasíli og vinkristíni.
- valdið óæskilegu blóðþrýstingsfalli ef þú færð meðferð með lyfjum sem nefnast ACE hemlar, og notuð eru til þess að meðhöndla háan blóðþrýsting og aðra sjúkdóma.
- aukið svefnhöfga ef það er notað samtímis lyfjum sem geta valdið svefnhöfga. Á meðal þessara lyfja eru t.d. svefnlyf, róandi lyf, sum verkjalyf og þunglyndislyf.
- silfur súlfadíasín eða póvidonjoð á sárasvæðinu getur dregið úr virkni lyfsins.

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

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er mælt með notkun NexoBrid á meðgöngu.

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

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

3. Hvernig NexoBrid skal notað

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

2 g NexoBrid duft sem er blandað í 20 g af hlaupi er notað með þykkt sem nemur 1,5 til 3 mm á brunasár sem nemur 1 prósentu af líkamsyfirborði fullorðins sjúklings.

Efnið skal láta liggja í 4 klst. og fjarlægja svo. Ekki er mælt með því að nota það öðru sinni né oft.

- NexoBrid á ekki að nota á meira en 15% af heildarlíkamsyfirborði.

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

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

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

Ef of mikið magn af NexoBrid er notað

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

- Hiti

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

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

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

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmi

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig NexoBrid skal geymt

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið og flytjið við (2°C-8°C).

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

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

NexoBrid inniheldur

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

Lýsing á útliti NexoBrid og pakkningastærðir

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

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Blöndun og lyfjagjöf

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

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

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

Undirbúningur sjúklings og sárs

- Sár sem nemur ekki meira en 15% heildarlíkamsyfirborðs má meðhöndla með NexoBrid.
- Fjarlæging vefs með ensímum er sársaukafull aðgerð og krefst fullnægjandi verkjameðferðar og/eða svæfingar.
- Notast þarf við venjulegar aðferðir til fyrirbyggjandi verkjastillingar ef skipta þarf um mikið magn af líni; hefja skal slíkt minnst 15 mínútum fyrir notkun NexoBrid.

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

Blöndun NexoBrid hlaups (dufti blandað við hlaup)

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

Notkun NexoBrid

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

NexoBrid fjarlægt

- Fjarlæging NexoBrid er sársaukafull aðgerð og krefst fullnægjandi verkjameðferðar og/eða svæfingar. Gefa þarf viðeigandi lyf til fyrirbyggjandi verkjastillingar að minnsta kosti 15 mínútum fyrir notkun NexoBrid.
- Eftir 4 klst. meðferð með NexoBrid skal fjarlægja loftþétta línið með smitgát.
- Fjarlægja þarf límlagið með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum (t.d. tunguspaða).
- Fjarlægja þarf uppleystu brunaskorpuna af sárinu með því að strjúka hana burt með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum.

- Strjúka þarf sárið vandlega, fyrst með stórri og þurri, sæfðri grisju eða þurrku og síðan með sæfðri grisju eða þurrku sem vætt hefur verið með sæfðri jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Nudda þarf meðferðarsvæðið þar til bleikleitt yfirborð með smáblæðingum eða hvítum vef kemur í ljós. Nudd losar ekki viðloðandi óuppleysta brunaskorpu á svæðum þar sem brunaskorpa er enn til staðar.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladrepani lausn í 2 klst. í viðbót.

Umönnun sára eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður

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

Ráðleggingar varðandi örugga meðhöndlun

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

Tilkynnt hefur verið um að einstaklingar sem meðhöndla brómelaín við vinnu sína geti orðið fyrir næmingu. Næming getur hafa komið til vegna innöndunar brómelaínuduft. Ofnæmisviðbrögð gagnvart brómelaíni eru meðal annars bráðafnæmisviðbrögð og önnur viðbrögð sem koma undir eins með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi. Þegar NexoBrid duftinu er blandað við hlaupið er nauðsynlegt að meðhöndla það á viðeigandi hátt, meðal annars með því að nota hanska og hlífðarfatnað auk hlífðarglæraugna og skurðstofugrímu. Ekki skal anda að sér duftinu.

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

Förgun

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

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

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

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

1. Upplýsingar um NexoBrid og við hverju það er notað

Upplýsingar um NexoBrid

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

Við hverju NexoBrid er notað

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

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

2. Áður en byrjað er að nota NexoBrid

Ekki má nota NexoBrid:

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- þú ert með hjartasjúkdóm;
- þú ert með sykursýki;
- þú ert með virkt magasár,
- þú ert með æðasjúkdóm (með æðastíflu);
- þú ert með ígræði, gangráð eða æðasamveitu;

- þú ert með blæðingarvandamál eða þú tekur blóðþynningarlyf;
- sár þín hafa komist í snertingu við efnasambönd eða önnur hættuleg efni;
- þú ert með lungnasjúkdóm;
- lungu hafa eða geta hafa skaðast af innöndun reyks;
- þú ert með ofnæmi gegn papaini, latexi, býflugnastungum eða frjókornum ólífutjáa. Ef svo er getur þú líka fengið ofnæmisviðbrögð gagnvart NexoBrid.

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

Ofnæmisviðbrögð geta reynst alvarleg og þarfnast lækni meðferðar.

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

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

NexoBrid kann að draga úr segamyndun í blóði sem eykur hættu á blæðingu. Nota ætti NexoBrid með varúð ef þú færð meðferð með lyfjum sem draga úr getu blóðsins til að mynda storku (svokölluðum blóðþynningarlyfjum) eða ef þú ert með almenna tilhneigingu til að blæða, magasár, blóðeitrun eða annað ástand sem kann að valda blæðingu. Í kjölfar meðferðar með NexoBrid er hugsanlegt að lækniþingurinn athugi blóðstorkun hjá þér.

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

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

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða NexoBrid

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

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

NexoBrid getur aukið áhrif tiltekinna lyfja sem eru óvirkjuð fyrir tilstilli lifrarendisíms sem nefnist CYP2C8 og CYP2C9. Það er vegna þess að NexoBrid getur frásogast úr brunasárinu í blóðrásina. Dæmi um slík lyf eru:

- amíóðarón (notað til að meðhöndla tiltekna tegundir óreglulegs hjartsláttar),
- amodiaquine og klórókín (notað til meðferðar við malaríu og tilteknum bólgu),
- flúvastatín (notað til að meðhöndla hátt kólesteról),
- píóglítazón, rósíglítazón, repaglíníð, tolbutamíð og glípísíð (notað til að meðhöndla sykursýki),
- paklítaxel og sorafenib (notað til að meðhöndla krabbamein),
- torasemíð (notað til að auka þvagflæði),
- íbuprófen (notað við hita, verkjum og sumum tegundum af bólgu),
- lósartan (notað við háþrýstingi),

- celecoxib (notað við sumum tegundum af bólgum),
 - warfarín (notað til blóðþynningar) og
 - fenytoín (notað við flogaveiki).
- magnað viðbrögð við krabbameinslyfjunum flúorúrasíli og vinkristíni.
 - valdið óæskilegu blóðþrýstingsfalli ef þú færð meðferð með lyfjum sem nefnast ACE hemlar, og notuð eru til þess að meðhöndla háan blóðþrýsting og aðra sjúkdóma.
 - aukið svefnhöfga ef það er notað samtímis lyfjum sem geta valdið svefnhöfga. Á meðal þessara lyfja eru t.d. svefnlyf, róandi lyf, sum verkjalyf og þunglyndislyf.
 - silfur súlfadíasín eða póvidonjoð á sárasvæðinu getur dregið úr virkni lyfsins.

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

Meðganga og brjóstagið

Ekki er mælt með notkun NexoBrid á meðgöngu.

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

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

3. Hvernig NexoBrid skal notað

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

5 g NexoBrid duft sem er blandað í 50 g af hlaupi er notað með þykkt sem nemur 1,5 til 3 mm á brunasár sem nemur 2,5 prósentum af líkamsyfirborði fullorðins sjúklings.

Efnið skal láta liggja í 4 klst. og fjarlægja svo. Ekki er mælt með því að nota það öðru sinni né oftar.

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

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

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

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

Ef of mikið magn af NexoBrid er notað

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

- Hiti

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

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

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

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmi

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig NexoBrid skal geymt

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið og flytjið við (2°C-8°C).

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

Má ekki frjósa.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

NexoBrid inniheldur

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

Lýsing á útliti NexoBrid og pakkningastærðir

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

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Blöndun og lyfjagjöf

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

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

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

Undirbúningur sjúklings og sárs

- Sár sem nemur ekki meira en 15% heildarlíkamsyfirborðs má meðhöndla með NexoBrid.
- Fjarlæging vefs með ensímum er sársaukafull aðgerð og krefst fullnægjandi verkjameðferðar og/eða svæfingar.
- Notast þarf við venjulegar aðferðir til fyrirbyggjandi verkjastillingar ef skipta þarf um mikið magn af líni; hefja skal slíkt minnst 15 mínútum fyrir notkun NexoBrid.

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

Blöndun NexoBrid hlaups (dufti blandað við hlaup)

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

Notkun NexoBrid

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

NexoBrid fjarlægt

- Fjarlæging NexoBrid er sársaukafull aðgerð og krefst fullnægjandi verkjameðferðar og/eða svæfingar. Gefa þarf viðeigandi lyf til fyrirbyggjandi verkjastillingar að minnsta kosti 15 mínútum fyrir notkun NexoBrid.
- Eftir 4 klst. meðferð með NexoBrid skal fjarlægja loftþétta línið með smitgát.
- Fjarlægja þarf límlagið með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum (t.d. tunguspaða).
- Fjarlægja þarf uppleystu brunaskorpuna af sárinu með því að strjúka hana burt með sæfðu áhaldi með ávölum brúnum.

- Strjúka þarf sárið vandlega, fyrst með stórri og þurri, sæfðri grisju eða þurrku og síðan með sæfðri grisju eða þurrku sem vætt hefur verið með sæfðri jafnþrýstinni 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Nudda þarf meðferðarsvæðið þar til bleikleitt yfirborð með smáblæðingum eða hvítum vef kemur í ljós. Nudd losar ekki viðloðandi óuppleysta brunaskorpu á svæðum þar sem brunaskorpa er enn til staðar.
- Leggja þarf á lín vætt sýkladrepani lausn í 2 klst. í viðbót.

Umönnun sára eftir að lífvana vefur hefur verið fjarlægður

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

Ráðleggingar varðandi örugga meðhöndlun

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

Tilkynnt hefur verið um að einstaklingar sem meðhöndla brómelaín við vinnu sína geti orðið fyrir næmingu. Næming getur hafa komið til vegna innöndunar brómelaíndufts. Ofnæmisviðbrögð gagnvart brómelaíni eru meðal annars bráðafnæmisviðbrögð og önnur viðbrögð sem koma undir eins með einkennum á við berkjukrampa, ofsabjúg, ofsakláða og viðbrögð í slímhúð og meltingarvegi. Þegar NexoBrid duftinu er blandað við hlaupið er nauðsynlegt að meðhöndla það á viðeigandi hátt, meðal annars með því að nota hanska og hlífðarfatnað auk hlífðarglæraugna og skurðstofugrímu. Ekki skal anda að sér duftinu.

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

Förgun

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