

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 2 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 2 g/22 g/gel).

Det proteolytiske enzympreparatet er en blanding av enzymer fra stammen til *Ananas comosus* (anasplante).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og gel til gel

Pulveret er off-white til lysebrunt. Gelen er klar og fargeløs.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

NexoBrid er indisert til fjerning av sårskorper av død hud hos voksne med dype brannsåre (delhud og fullhud).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal kun påføres av helsepersonell som har opplæring på spesialklinikker for brannskader.

#### Dosering

2 g pulver i 20 g gel påføres et brannsårområde på 1 % av den totale kroppsoverflaten (TBSA) hos en voksen, med et 1,5 til 3 mm tykt lag med gel.

Gelen skal ikke påføres mer enn 15 % av TBSA (se også pkt. 4.4, Koagulopati).

Den skal være i kontakt med brannsåret i 4 timer. Det er svært begrenset informasjon om bruken av dette legemidlet på områder hvor sårskorpene ikke ble borte etter første påføring.

En annen og påfølgende påføring er ikke anbefalt.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det finnes ingen informasjon om bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Disse pasientene bør overvåkes nøye.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Det finnes ingen informasjon om bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene bør overvåkes nøye.

#### *Eldre pasienter*

Det er begrenset erfaring hos eldre pasienter (> 65 år). Doseringsjustering er ikke nødvendig.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av denne behandlingen hos barn og ungdom under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Hittil tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Dette legemidlet er ikke indisert for bruk hos pasienter yngre enn 18 år.

#### Administrasjonsmåte

Bruk på hud.

Før bruk skal pulveret blandes med gelen slik at det danner en jevn gel. For instruksjoner om blanding, se pkt. 6.6.

Etter blanding skal gelen påføres et rent, keratinfritt (blemmer fjernet) og fuktig sårområde.

Hvert hetteglass, gel, eller rekonstituert gel er kun til engangsbruk.

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) ved sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføringen av gelen ettersom skorper mettet med legemidler og legemiddelrester kan senke aktiviteten og redusere effekten.

For instruksjoner om klargjøring av legemidlet før påføring, se pkt. 6.6.

#### *Forholdsregler som skal tas før manipulering eller administrering av produktet*

Når du blander pulveret som inneholder virkestoffet med gelen, er det nødvendig å ta forhåndsregler, slik som bruk av hansker og verneklær samt vernebriller og medisinsk munnbind (se pkt. 4.4).

Pulveret skal ikke inhaleres.

#### *Klargjøring av pasient og sårområde*

Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med dette legemidlet (se også pkt. 4.4, Koagulopati).

- Enzymatisk debridering er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.
- Såret må rengjøres grundig, og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med gelen og hindre den fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før gelen påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan redusere virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med gelen.  
For å hindre mulig irritasjon av skadet hud ved utilsiktet kontakt med gelen og eventuell blødning fra sårbunnen, så bør akutte sårområder som lacerasjoner eller eskarotomi-snitt beskyttes av et lag med steril fettsalve eller fettforbinding (som for eksempel petrolatum bandasje).
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

### *Påføring av gelen*

- Fukt området som skal behandles ved å dryppe sterilt saltvann på området som er avgrenset av fettsalvens klebrige barriere.
- Innen 15 minutter etter blanding må gelen påføres det fuktete brannsåret topisk, i en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret må deretter dekkes til med en steril okklusivforbinding som klebes til den sterile, klebrige barrieren i henhold til instruksjonene ovenfor (se *Klargjøring av pasient og sårområde*). Gelen må fylle hele okklusivforbindingen, og man må sørge spesielt for at det ikke er luft under okklusivforbindingen. Et lett press på okklusivforbindingen i området som har kontakt med den klebrige barrieren, vil sikre sammenføyning mellom den okkluderende filmen og den sterile, klebrige barrieren og vil sørge for at gelen holdes innenfor behandlingsområdet.
- Det bandasjerte såret må dekkes med en løs, tett og myk forbinding som holdes på plass med en bandasje.
- Forbindingen må være på i 4 timer.

### *Fjerning av gelen*

- Fjerning av dette legemidlet er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Egnet forebyggende analgetika må administreres minst 15 minutter før gelen påføres.
- Etter 4 timers behandling med dette legemidlet, må okklusivforbindingen fjernes med aseptisk teknikk.
- Den klebrige barrieren må fjernes med et sterilt, butt instrument (f.eks. tungedepressor).
- Den oppløste sårskorpen må fjernes fra såret ved å stryke den bort med et sterilt, butt instrument.
- Såret må tørkes grundig, først med et stort, sterilt, tørt gasbind eller en serviett, deretter med et sterilt gasbind eller en serviett som har blitt gjennombløtt med steril, isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlede området må gnis til overflaten ser lyserød ut med små blødningpunkter eller til vevet er hvitaktig. Å gni vil ikke fjerne faste uoppløste sårskorper av død hud i områder hvor det fortsatt finnes sårskorper av død hud.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i ytterligere 2 timer.

### *Sårstell etter debridering*

- Det debriderte området må dekkes til umiddelbart med midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon.
- Før et permanent hud-dekke eller en midlertidig hudsubstitutt påføres et nylig enzymatisk debridert område, må en gjennomvåt, våt-til-tørr forbinding legges på.
- Før graftene eller den primære forbindingen påføres, må den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.
- Sår som har områder med fullhudsdypde og dype brannsårbør autograftes så raskt som mulig etter debridering med behandlingen. Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med behandlingen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor ananas eller papain (se også pkt. 4.4) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

### Overfølsomhetsreaksjoner

Muligheten for at dette legemidlet (et proteinprodukt) forårsaker sensibilisering skal vurderes. Det har blitt rapportert alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi (manifestert som utslett, erytem, hypotensjon, takykardi) hos pasienter som har gjennomgått debridering med behandlingen (se pkt. 4.8). I disse tilfellene ble en årsakssammenheng til dette legemidlet ansett som mulig, men mulig allergi mot samtidige legemidler som opioidanalgetika bør også vurderes.

Allergiske reaksjoner på inhalert bromelin er rapportert i litteraturen (inkludert anafylaktiske reaksjoner og andre reaksjoner av umiddelbar type med manifestasjoner som bronkospasme, angioødem, urtikaria og slimhinne- og gastrointestinale reaksjoner). Ingen yrkesmessig fare ble funnet i en studie som vurderte mengden luftbårne partikler under klargjøring av NexoBrid Gel. I tillegg har det vært rapportert en type forsinket allergisk hudreaksjon (cheilit) etter langvarig hudeksponering (munnvann) og det har også vært rapportert om mistenkt sensibilisering etter oral eksponering.

En anamnese med allergi skal fastsettes før administrering (se pkt. 4.3 og 6.6).

I tilfelle hudeksponering, skal dette legemidlet skylles av med vann for å redusere muligheten for hudsensibilisering (se pkt. 6.6).

### Hudeksponering

Ved hudeksponering skal dette legemidlet skylles av med vann for å redusere sannsynligheten for hudsensibilisering (se pkt. 6.6).

### Kryssfølsomhet

Kryssfølsomhet mellom bromelin og papain, samt lateksproteiner (kjent som lateks-frukt-syndrom), bigift og pollen fra oliventrær har vært rapportert i litteraturen.

### Analgesi

Enzymatisk debridering er en smertefull prosedyre og skal kun administreres etter at tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi er gitt.

### Brannsårl hvor dette legemidlet ikke er anbefalt

Denne behandlingen er ikke anbefalt for bruk på:

- penetrerende brannsårl hvor fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) og/eller vitale strukturer (f.eks. større kar, øyne) blir eller kan bli eksponert under debridering.
- kjemiske brannsårl.
- sårl kontaminert med radioaktive stoffer eller andre farlige stoffer for å unngå uforutsette reaksjoner med produktet og en økt risiko for spredning av det farlige stoffet.
- brannsårl på føttene hos diabetiske pasienter og pasienter med okklusiv karsykdom.
  - ved elektriske brannsårl.

### Brannsårl som det er begrenset eller ingen erfaring med

Det finnes ingen erfaring om bruk av dette legemidlet på:

- perineale og genitale brannsårl.

### Bruk hos pasienter med kardiopulmonal og pulmonal sykdom.

Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiopulmonal og pulmonal sykdom, inkludert pulmonal brantraume og antatt pulmonal brantraume.

Brannsårl i ansiktet

Det finnes rapporter i litteraturen om velykket bruk av dette legemidlet på brannsårl i ansiktet. Brannsårkirurger uten erfaring med bruk av dette legemidlet bør ikke begynne å bruke det på brannsårl i ansiktet. Behandlingen må brukes med forsiktighet hos slike pasienter.

### Øyebeskyttelse

Direkte kontakt med øynene må unngås. Øynene må beskyttes godt under behandling av brannsårl i ansiktet ved å bruke en fet øyesalve i øynene og en klebrig barriereolje rundt for å isolere og dekke øynene med en okklusiv film.

I tilfelle øyekontakt skal utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. En oftalmologisk undersøkelse anbefales før og etter debridering.

### Systemisk absorpsjon

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin absorberes systemisk fra brannsårlområder (se pkt. 5.2).

Det finnes begrensede farmakokinetiske data for pasienter med TBSA på mer enn 15 %. På grunn av sikkerhetstilsyn (se også pkt. 4.4, Koagulopati) skal ikke dette legemidlet påføres på mer enn 15 % TBSA (Total Body Surface Area).

### Forebygging av sårkomplikasjoner

Generelle regler for egnet pleie av brannsårl må følges ved bruk av dette legemidlet. Dette inkluderer egnet tildekking av det eksponerte vevet (se pkt. 4.2).

I kliniske studier fikk sår med synlige hudrester leges med spontan epitelisering. I flere tilfeller ble ikke såret tilstrekkelig leget, og autografting ble nødvendig på et senere tidspunkt. Dette førte til forsinkelse av sårlukkingen, noe som kan være forbundet med økt risiko for sår-relaterte komplikasjoner. Sår med områder av fullhudsdybde og dype sår som ikke vil leges spontant ved epitelisering i tide bør derfor autograftes så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid (se pkt. 5.1). Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid. (se pkt. 4.2 og 4.8).

Som i tilfeller med kirurgisk debridert seng, for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon, skal det debriderte området umiddelbart dekkes til av midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger. Ved påføring av et permanent hud-dekke (f.eks. autograft) eller midlertidig hudsubstitutt (f.eks. allograft) til et nylig enzymatisk debridert område, skal det sørges for at den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.

### Koagulopati

En reduksjon av blodplateaggregering og plasmafibrinogennivå og en moderat økning i partiell tromboplastin og protrombintider har i litteraturen vært rapportert som mulige effekter etter peroral administrering av bromelin. *In vitro* data og data fra dyr antyder at bromelin også kan fremme fibrinolyse. Under den kliniske utviklingen av dette legemidlet var det ingen indikasjoner om en økt blødningstendens eller blødning ved debrideringsstedet.

Behandlingen skal ikke brukes hos pasienter med ukontrollerte koagulasjonsforstyrrelser. Det skal brukes med forsiktighet hos pasienter under antikoagulasjonsbehandling eller andre legemidler som påvirker koagulasjon, og hos pasienter med lave blodplatetall og økt risiko for blødning av andre årsaker f.eks. magesår og sepsis.

Pasienter skal overvåkes for mulige tegn på koaguleringsavvik og tegn på blødninger.

### Klinisk overvåking

I tillegg til rutinemessig overvåking av brannsårpasienter (f.eks. vitale tegn, volum-/vann-/elektrolyttstatus, fullstendige blodtellinger, serumalbumin og leverenzymnivåer), skal pasienter behandlet med dette legemidlet overvåkes for:

- Økning i kroppstemperaturen.
- Tegn på lokale og systemiske betennelses- og infeksjonsprosesser.
- Tilstander som kan fremkalles eller forverres av analgetisk premedisinering (f.eks. gastrisk dilatasjon, kvalme og fare for plutselige brekninger, forstoppelse) eller antibiotikaproylakse (f.eks. diaré).
- Tegn på lokale eller systemiske allergiske reaksjoner.
- Potensiell effekt på hemostase (se ovenfor).

#### Fjerning av topisk påførte antibakterielle legemidler før påføring av NexoBrid.

Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før dette legemidlet påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan redusere virkningen av dette legemidlet ved å redusere effekten.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

#### Legemidler som påvirker koagulering

Reduksjon av blodplateaggregering og plasmafibrinogennivåer og en moderat økning i partiell tromboplastin og protrombintider har vært rapportert som mulige effekter etter peroral administrering av bromelin. *In vitro* data og data fra dyr antyder at bromelin også kan fremme fibrinolyse. Forsiktighet og overvåking er derfor nødvendig ved foreskriving av samtidige legemidler som påvirker koagulering. (Se også pkt. 4.4.)

#### CYP2C8- og CYP 2C9-substrater

Når legemidlet er absorbert, er det en hemmer av cytokrom P 450 2C8 (CYP2C8) og P450 2C9 (CYP2C9). Dette skal vurderes hvis dette legemidlet brukes på pasienter som mottar substrater av CYP2C8 (inkludert amiodaron, amodiakin, klorokin, fluvastatin, paclitaxel, pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon, sorafenib og torasemid) og substrater av CYP2C9 (inkludert ibuprofen, tolbutamid, glipizid, losartan, celekoksib, warfarin og fenytoin).

#### Topiske antibakterielle legemidler

Topisk påførte antibakterielle legemidler (f.eks. sølvsulfadiazin eller povidonjod) kan redusere effekten av dette legemidlet (se pkt. 4.4).

#### Fluorouracil og vincristin

Bromelin kan forsterke virkningene av fluorouracil og vincristin. Pasienter bør overvåkes for økt toksisitet.

#### ACE-hemmere

Bromelin kan forsterke den hypotensive effekten av ACE-hemmere, noe som fører til større blodtrykksfall enn forventet. Blodtrykket bør overvåkes hos pasienter som mottar ACE inhibitorer.

#### Benzodiazepiner, barbiturater, narkotika og antidepressiva

Bromelin kan øke døsighet forårsaket av noen legemidler (f.eks. benzodiazepiner, barbiturater, narkotika og antidepressiva). Dette bør tas i betraktning ved dosering av slike legemidler.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin hos gravide kvinner.

Studier på dyr er utilstrekkelige for en ordentlig vurdering av muligheten for at NexoBrid kan påvirke embryonal/føtal utvikling (se punkt 5.3).

Ettersom sikker bruk av legemidlet under graviditet ennå ikke er fastslått, er det ikke anbefalt under graviditet.

### Amming

Det er ukjent om konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin eller dets metabolitter, blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre i minst 4 dager etter at påføring med NexoBrid iverksettes.

### Fertilitet

Ingen studier er utført for å vurdere effekten av dette legemidlet på fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er forbigående pyreksi/hypertermi og lokale smerter (en forekomst på henholdsvis 15,2 % og 4,0 %).

### Tabell over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor:

svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Frekvensen av bivirkningene presentert nedenfor reflekterer bruk av dette legemidlet til fjerning av sårskorper av død hud fra dype brannsåre (delhud eller fullhud) i et regime med lokal antibakteriell profylakse, anbefalt analgetika, samt dekking av sårområdet etter påføring med behandlingen i 4 timer med en okklusivforbinding for å sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.

#### *Infeksiøse og parasittære sykdommer*

Vanlige: Sårinfeksjon\*

#### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Vanlige: Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner som utslett

Ikke kjent: Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi<sup>a</sup>

#### *Hjertesykdommer*

Vanlige: Takykardi\*

#### *Hud- og underhudssykdommer*



Vanlige: Sårkomplikasjoner\*

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Svært vanlige: Pyreksi/hypertermi\*

Vanlige: Lokale smerter\*

\*se beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor.

<sup>a</sup> se pkt. 4.4.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Pyreksi/hypertermi*

I de samlede studiene MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02 med rutinemessig antibakteriell oppbløting av behandlingsområdet før og etter påføring av dette legemidlet (se pkt. 4.2), ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos 15,2 % av pasientene behandlet med det og hos 11,3 % av kontrollpasientene behandlet i henhold til standardbehandling.

I tidlige studier uten bruk av antibakteriell oppbløting (studie MW2001-10-03 og MW2002-04-01), ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos 35,1 % av pasientene som ble behandlet med NexoBrid, sammenlignet med 8,6 % av pasientene behandlet med standardbehandling.

#### *Lokale smerter*

I de samlede studiene MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02, når legemidlet ble brukt i et regime som inkluderte anbefalte forebyggende analgetika, som er vanlig for omfattende bandasjeskift hos pasienter med brannskader (se pkt. 4.2), ble smerter rapportert hos 4,0 % av pasientene behandlet med legemidlet og hos 3,8 % av kontrollpasientene behandlet i henhold til standard pleie.

I tidlige studier hvor analgetika ble gitt til legemiddel-behandlede pasienter etter behov, ble smerter rapportert hos 23,4 % av pasientene som ble behandlet med legemiddel og hos 5,7 % i gruppen med standardbehandling.

#### *Sårinfeksjon*

I samlede studier med rutinemessig bløtgjøring av behandlingsområdet før og etter påføring av legemiddel (studie MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02), var forekomsten av sårinfeksjon 5,4 % i legemiddelgruppen og 8,1 % i gruppen med standardbehandling.

I samlede studier som ble utført før implementering av rutinemessig antibakteriell bløtlegging av behandlingsområdet (studiene MW2001-10-03 og MW2002-04-01), var forekomsten av sårinfeksjon 7,8 % i legemiddelgruppen og 0 % i gruppen med standardbehandling.

#### *Sårkomplikasjoner*

Sårkomplikasjoner rapportert inkluderte følgende: dypere sår, uttørking av sår, gjenåpning av sår, graft-tap/graftsvikt og lokalt intradermalt hematom.

Følgende forekomster ble rapportert i samlede fase 2- og fase 3-studier (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03, og MW2010-03-02) som inkluderte 300 pasienter behandlet med NexoBrid og 195 pasienter behandlet med standardbehandling: sårkomplikasjon 3 % hos pasienter behandlet med NexoBrid og 1,5 % hos pasienter behandlet med standardbehandling, graft-tap/graftsvikt 3 % hos pasienter behandlet med NexoBrid og 2,5 % hos pasienter behandlet med standardbehandling, nedbrytning av sår 1 % hos både pasienter behandlet med NexoBrid og hos pasienter behandlet med standardbehandling, lokalt intradermalt hematom 0,7 % hos pasienter behandlet med NexoBrid og ingen hos pasienter behandlet med standardbehandling.

#### *Takykardi*

I samlede fase 2- og 3-studier (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02) opplevde 2,7 % av pasientene takykardi i tidsmessig nærhet til behandling med NexoBrid. Alternative årsaker til takykardi (f.eks. den generelle forbrenningstilstanden, prosedyrer som forårsaker smerte, feber og dehydrering) bør vurderes.

## Pediatriisk populasjon

Det finnes kun begrensede sikkerhetsdata fra bruk hos den pediatriiske populasjonen. Fra disse dataene er det forventet at den totale sikkerhetsprofilen hos barn fra 4 år og hos ungdom, er omtrent som profilen hos voksne. Dette legemidlet er ikke indisert til bruk hos pasienter under 18 år (se pkt. 4.2).

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Behandling med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, klargjort med et pulver:gel-forhold på 1:5 (0,16 g per gram med blandet gel), hos pasienter med dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) innenfor rammen til en klinisk studie, førte ikke til signifikante forskjeller i sikkerhetsfunn sammenlignet med behandling med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, klargjort med et pulver:gel-forhold på 1:10 (0,09 g per gram med blandet gel).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til sårbehandling, proteolytiske enzymer ATC-kode: D03BA03

#### Virkningsmekanisme

Enzymblandingen i dette legemidlet løser opp sårskorper av død hud på brannsåre. De spesifikke bestanddelene ansvarlig for denne effekten har ikke blitt identifisert. Hovedbestanddelen er bromelin fra stamme.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Under den kliniske utviklingen ble totalt 467 pasienter behandlet med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin.

##### *DETECT-studie (MW2010-03-02) – (fase 3b)*

Denne studien er en multinasjonalt, assessor-blindet, randomisert, kontrollert, treammet multisenterstudie rettet mot å demonstrere overlegenhet av dette legemidlet sammenlignet med inaktiv gelbase (placebo)-kontroll og standardbehandling, hos sykehusinnlagte voksne pasienter med DPT- og/eller FT-brannsåre på > 3 % TBSA og totale brannsåre på ikke mer enn 30 % TBSA. Gjennomsnittlig % TBSA av målsår (Target Wound – TWs) var omtrent 6 %.

Analyser ble planlagt i etapper: Første analyse ble utført på slutten av den akutte fasen (fra baseline til 3 måneder hadde gått fra siste pasient nådde fullstendig sårlukking) og andre analyse ble utført etter at siste pasient nådde 12 måneders oppfølgingsbesøk.

Totalt 175 pasienter ble randomisert (Intent to Treat-kohort) i forholdet 3:3:1 (legemiddel: standardbehandling:gelbase), og 169 pasienter ble behandlet. Pasienter i standardbehandling -behandlingsarmen ble behandlet med kirurgisk og/eller ikke-kirurgisk standardbehandling i henhold til utprøvers skjønn. Samlet pasientdemografi og baselinekarakteristika for sår var sammenlignbare på tvers av studiearmene. Aldersomfanget i gruppen behandlet med dette legemidlet var 18 til 75 år, 18 til 72 år i standardbehandling -gruppen og 18 til 70 år i gelbasegruppen. Seksten pasienter  $\geq$  65 år (9,1 %) ble

inkludert i studien. Syv (7) (9,3 %) pasienter i legemiddel-armen, 5 (6,7 %) pasienter i standardbehandling -armen og 4 (16 %) pasienter i gelbasearmen. Gjennomsnittlig alder i alle 3 armer var 41 år, og 65 %, 79 % og 60 % av pasientene var menn i henholdsvis legemiddel-, standardbehandling - og gelbase (placebo)-armene. Målsåret (TW) var brannområdet som skulle behandles (fjerning av sårskorpe) med NexoBrid, standardbehandling eller gelbase. På pasientnivå var gjennomsnittlig prosent TBSA av TW 6,28 % for pasienter i legemiddelbehandlingsarmen, 5,91 % i standardbehandling og 6,53 % i gelbase (gjennomsnittlig 1,7 TW per forsøksperson).

Primært endepunkt var forekomst av fullstendig (> 95 %) sårskorpefjerning sammenlignet med gelbase. Sekundære endepunkter inkluderte tid til fullstendig fjerning av sårskorper av død hud, reduksjon i kirurgiske inngrep og debrideringsrelatert blodtap sammenlignet med standardbehandling. Tid til å fullføre sårlukking, langvarig kosmese og funksjonsmål ved hjelp av Modified Vancouver Scar Scale (MVSS) etter 12 måneders oppfølgingsperiode ble analysert som sikkerhetsendepunkter.

#### Forekomst av fullstendig fjerning av sårskorper av død hud i DETECT-studien

	NexoBrid (ER/N)	Gelbase (ER/N)	P-verdi
Forekomst av fullstendig fjerning av sårskorper av død hud	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

ER=fjerning av sårskorper av død hud

Sammenlignet med standardbehandling, resulterte legemidlet i betydelige reduksjoner i behovet for kirurgisk fjerning av sårskorper av død hud (tangensiell/mindre/avulsjon/Versajet og/eller dermabrasjonseksisjon), tid til fullstendig fjerning av sårskorper av død hud, og faktisk blodtap i forbindelse med fjerning av sårskorper av død hud, som vist nedenfor. Tilsvarende effekt av fjerning av sårskorper av død hud ble observert i den eldre populasjonen.

#### Forekomst av kirurgisk eksisjon av sårskorper av død hud, tid til fullstendig fjerning av sårskorper og blodtap i DETECT-studien

	NexoBrid (N=75)	Standard behandling (N=75)	P-verdi
Forekomst av kirurgisk eksisjon (antall pasienter)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p < 0,0001
Median tid til fullstendig fjerning av sårskorper av død hud	1,0 dager	3,8 dager	p < 0,0001
Blodtap i forbindelse med fjerning av sårskorper av død hud <sup>a</sup>	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1020,3 ml	p < 0,0001

<sup>a</sup> Faktisk blodtap beregnet ved bruk av metoden beskrevet i McCullough 2004:

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

EBV= Estimert blodvolum er antatt 70 cm<sup>3</sup>/kg\*vekt (kg); (Hb<sub>før</sub>- Hb<sub>etter</sub>) = Endring i Hb under prosessen med å fjerne sårskorpene av død hud; V<sub>WB</sub>= Volum [ml] med fullblod transfusert under prosessen med å fjerne sårskorpene; V<sub>PC</sub>= Volum [ml] med pakkede røde blodceller transfusert under prosessen med å fjerne sårskorpene.

*Langtidsdata (12 måneder)*

Fase 3-studien (DETECT) inkluderte langtidsoppfølging for å vurdere kosmese og funksjon. Etter 12 måneder viste arrvurdering ved bruk av Modified Vancouver Scar Score (MVSS) sammenlignbare resultater mellom legemidlet, standardbehandling og gelbasen, med gjennomsnittlige poengsummer på henholdsvis 3,70, 5,08 og 5,63. Statistiske analyser indikerte ikke-underlegenhet (forhåndsdefinert NI-margin på 1,9 poeng) av legemiddel-behandling sammenlignet med standardbehandling ( $p < 0,0027$ ).

Målinger av funksjonalitet og livskvalitet (QOL) etter 12 måneder var like på tvers av behandlingsgruppene. Gjennomsnittlig poengsum for funksjonell skala for nedre ekstremiteter (LEFS) var lik mellom legemidlet og standardbehandling (og litt lavere med gelbasen). Gjennomsnittlig QuickDASH-sum var lik mellom standardbehandling og gelbasen og litt lavere med legemidlet. Resultatene av bevegelsesutslag (ROM)-evalueringer var like for legemidlet og standardbehandling, med en høyere prosentandel av pasienter med unormal ROM-poensum i gelbasegruppen. Langsiktig QOL, målt med EQ-5D VAS (visuell analog skala) og Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), var lik mellom behandlingsarmene.

### Hjertesikkerhet

I en understudie av hjertesikkerhet ble EKG-er fra inntil 150 pasienter brukt til å evaluere potensielle effekter av dette legemidlet på EKG-parametere. Studien viste ingen klar effekt av dette legemidlet på hjertefrekvens, PR-intervall, QRS-varighet (hertedepolarisering) og herterepolarisering (QTc). Det var ingen nye klinisk relevante morfologiske EKG-endringer som viste et bekymringssignal.

### *Studie MW2004-02-11 (fase 3)*

Dette var en randomisert, multisenter, multinasjonal, åpen, bekreftende fase 3-studie som evaluerte dette legemidlet sammenlignet med standardbehandling på hospitaliserte pasienter med dype brannsåre (delhud eller fullhud) over 5 til 30 % TBSA, men med totale brannskader på ikke mer enn 30 % TBSA. Gjennomsnittlig TW-område behandlet i % TBSA var  $5,1 \pm 3,5$  for dette legemidlet og  $5,2 \pm 3,4$  for standardbehandling.

Standard pleie bestod av primær kirurgisk eksisjon og/eller ikke-kirurgisk debridering ved bruk av topiske legemidler, for å indusere macerasjon og autolyse av sårskorper av død hud i henhold til hvert studiesteds standardpraksis.

Aldersomfanget i gruppen som ble behandlet med dette legemidlet var 4,4 til 55,7 år. Aldersomfanget i gruppen som ble behandlet med standardbehandling var 5,1 til 55,7 år.

Effekten av sårskorpefjerningen ble evaluert ved å fastslå prosenten av sårområde med gjenværende sårskorpe som krevde ytterligere fjerning med eksisjon eller dermabrasjon, og prosentandelen av sår som krevde slik kirurgisk fjerning.

Effekten av tidspunktet for sårskorpefjerning ble evaluert hos pasienter med vellykket skorpefjerning (med minst 90 % sårskorpe fjernet fra alle sårene på pasienten kombinert), ved å fastslå tiden gått etter skaden, samt fra informert samtykke til vellykket fjerning.

Det ko-primære slutt punktet for effektanalysen var:

- prosentandelen av dype delhudssår som krever eksisjon eller dermabrasjon, og
- prosentandelen av dype delhudssår som ble autograftet.

Dette andre ko-primære slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåre med full dybde alltid krever grafting.

Effektdataene produsert i denne studien for alle aldersgruppene kombinert, samt fra undergruppene for barn og ungdom er oppsummert nedenfor.

	NexoBrid	Standardbehandling	p-verdi
<b>Dype delhudssår som krever eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)</b>			
Antall sår	106	88	

% sår som krevde kirurgi	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert <sup>1</sup> (gjennomsnitt ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Dype sår av partiell tykkelse som ble autograftet*</b>			
Antall sår	106	88	
% av sår autograftet	17,9 %	34,1 %	0,0099
% av sårområdet som ble autograftet (gjennomsnitt ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
<b>Dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)</b>			
Antall sår	163	170	
% sår som krevde kirurgi	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert <sup>1</sup> (gjennomsnitt ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Tidsforløp til fullstendig lukking av sår (tid fra ICF**)</b>			
Antall pasienter <sup>2</sup>	70	78	
Dager til lukking av siste sår (gjennomsnitt ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Tidsforløp til vellykket sårskorpefjerning</b>			
Antall pasienter	67	73	
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter skade	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter samtykke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Rapporterte pasienter uten vellykket sårskorpefjerning	7	8	

<sup>1</sup> Målt ved første omgang, hvis det var mer enn én kirurgisk omgang.

<sup>2</sup> Alle randomiserte pasienter med tilgjengelige data for fullstendig sårlukking.

\* Slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåre med full dybde alltid krever grafting.

\*\* Informert samtykke

### Langtidsdata

En multisenter, ikke-intervensjonell, utrederblindet studie (MW2012-01-02) evaluerte langsiktig arrdannelse og livskvalitet hos voksne og barn som deltok i studie MW2004-11-02.

Totalt 89 personer ble registrert i studien, inkludert 72 voksne (> 18) og 17 pediatriske pasienter. Sammenligning av baselinekarakteristika mellom pasienter som er registrert i MW2012-01-02 og ikke-registrerte pasienter, indikerte at den registrerte populasjonen er representativ for MW-2004-11-02 studiepopulasjonen.

Arrvurdering etter 2–5 år ved bruk av MVSS viste sammenlignbare resultater mellom studiegruppene med gjennomsnittlig totalsum på 3,12 og 3,38 for henholdsvis legemidlet og standardbehandling (p=0,88).

QOL ble vurdert hos voksne ved å bruke SF-36-spørreskjemaet. Gjennomsnittlige poengsummer for de ulike parameterne var tilsvarende i legemiddelgruppen sammenlignet med standardbehandling-gruppen. Den totale poengsummen for fysiske komponenter (henholdsvis 51,1 og 51,3) og den generelle poengsummen for mentale komponenter (henholdsvis 51,8 vs. 49,1) var sammenlignbare mellom legemiddel- og standardbehandling-gruppene.

### Pediatrisk populasjon

Effektdata generert i studie MW2004-11-02 fra en analyse av en undergruppe med barn og ungdom er oppsummert nedenfor. Tilgjengelige data er begrenset, og dette legemidlet skal ikke brukes hos pasienter under 18 år.

	NexoBrid	Standardbehandling	p-verdi
<b>Dype delhudssår som krever eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)</b>			
Antall sår	23	22	
% sår som krevde kirurgi	21,7 %	68,2 %	0,0017
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert <sup>1</sup> (gjennomsnitt ± SD)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
<b>Dype delhudssår som ble autograftet*</b>			
Antall sår	23	22	
% av sår autograftet	21,7 %	31,8 %	0,4447
% av sårområdet som ble autograftet (gjennomsnitt ± SD)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
<b>Dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)</b>			
Antall sår	29	41	
% sår som krevde kirurgi	20,7 %	78 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert <sup>1</sup> (gjennomsnitt ± SD)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
<b>Tidsforløp til fullstendig lukking av sår (tid fra ICF**)</b>			
Antall pasienter <sup>2</sup>	14	15	
Dager til lukking av siste sår (gjennomsnitt ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Tidsforløp til vellykket sårskorpefjerning</b>			
Antall pasienter	14	15	
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter skade	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter samtykke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Rapporterte pasienter uten vellykket sårskorpefjerning	0	1	

<sup>1</sup> Målt ved første omgang, hvis det var mer enn én kirurgisk omgang.

<sup>2</sup> Alle randomiserte pasienter med tilgjengelige data for fullstendig sårlukking.

\* Slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåre med full dybde alltid krever grafting.

\*\* Informert samtykke

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dette legemidlet i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av brannsåre på den ytre kroppsoverflaten (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

*Samlede fase 3-studier (studie MW2010-03-02 og MW2004-02-11)*

#### Analyse av sårlukkingsdata

I DETECT-studien (MW2010 03-02) var målt gjennomsnittstid til fullstendig sårlukking 29,35 dager [SD 19,33] og 27,77 dager [SD 19,83] standardbehandling for henholdsvis legemiddel- og standardbehandling-behandlingsarmene (estimert mediantid: 27 dager legemiddel vs. 28 dager standardbehandling) ikke-underlegenhet = (7 dagers ikke-underlegenhetsmargin) for NexoBrid-behandlingsarmen sammenlignet med standardbehandling ble etablert (p=0,0003). Resultater fra samlede sårlukkingsdata fra begge fase 3-studiene støttet ikke-underlegenheten til legemidlet sammenlignet med standardbehandling basert på en 7-dagers ikke-underlegenhetsmargin. Basert på samlede data fra DETECT-studien og studie MW2004-02-11, var tiden til fullstendig sårlukking noe lengre i legemiddelgruppen enn i standardbehandling-gruppen, når den ble beregnet ved bruk av faktiske data (gjennomsnittlig 31,7 dager legemiddel vs 29,8 dager standardbehandling) eller estimert med Kaplan-Meier-metoden (median 30,0 dager vs 25,0 dager). Tiden til å fullføre

sårlukking var mindre enn 7 dager lengre med dette legemidlet enn med standardbehandling (p for ikke-underlegenhet=0,0006).

### Alvorlige bivirkninger

Samlede analyser fra fase 3-studier (studie MW2010-03-02 og MW2004-02-11) viste at prosentandelen av pasienter som opplevde alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger var lignende (< 2 % forskjell) i legemiddel- (8,5 %; 15/177) og standardbehandling (6,7 %; 10/149)-gruppene. Alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger ble hyppigst rapportert innenfor organklassen infeksjøs og parasittære sykdommer for både legemiddel- (2,8 %) og standardbehandling (2,7 %)-gruppene. Bare 2 hendelser forekom hos mer enn 1 pasient (sepsis forekom hos 3 pasienter i legemiddelgruppen og 1 pasient i standardbehandling-gruppen), bakteriell sårinfeksjon forekom hos 2 pasienter i legemiddelgruppen og sårinfeksjon oppstod hos 1 pasient i standardbehandling-gruppen).

Sepsis og bakteriemirelaterte bivirkninger (alvorlige og ikke-alvorlige) ble rapportert med lignende forekomst i legemiddel- og standardbehandling-gruppene: 2,8 % i legemiddelgruppen og 2 % i standardbehandling-gruppen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Utforskende farmakokinetiske analyser ble utført i en undergruppe med NexoBrid-pasienter som deltok i studie MW2008-09-03 og studie MW2010-03-02 (DETECT), ved bruk av samme bioanalytiske metode. Analysene ble utført på serum NexoBrid-konsentrasjon vs. tidsdata og antall behandlingsapplikasjoner.

Etter topisk administrering av dette legemidlet ble det observert tegn på systemisk serumeksponering hos alle pasienter. Generelt ser det ut til at det absorberes raskt, med en median  $T_{max}$ -verdi på 4,0 timer (behandlingsvarighet). NexoBrideksponering ble observert med kvantifiserbare serumkonsentrasjoner gjennom 48 timer etter doseadministrasjon. Når de ble evaluert, hadde et flertall av pasientene ingen kvantifiserbare konsentrasjoner etter 72 timer.

Eksponeeringsresultater fra MW2008-09-03- og MW2010-03-02-studiene er oppført i tabellen nedenfor.

Ikke alle pasientene hadde verdier utover 4 timer, derfor dekker  $AUC_{last}$ -verdiene for noen pasienter kun 4 timers eksponering vs. 48 timers eksponering for andre pasienter.

I begge de farmakokinetiske studiene var det en statistisk signifikant korrelasjon mellom  $C_{max}$  og  $AUC_{0-4}$  verdier i serum vs. dose eller %TBSA, noe som tyder på en dose-/behandlingsområde-avhengig økning i eksponering. Dybden av det legemiddel-behandlede såret har ubetydelig innvirkning på systemisk eksponering.

### Oppsummering av farmakokinetiske parametere\* målt hos alle pasienter i studie MW2008-09-03 og MW2010-03-02

Studie-ID	N	$T_{max}$ Median (område) (timer)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{max}/Dose$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (time*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dose$ (time*ng/ml/ g)	$AUC_{last}$ (time*ng/ml)	$AUC_{last}/Dose$ (time*ng/ml/ g)
<b>Studie MW2008-09-03</b>								
	13	4,0 (0,50 – 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 <sup>a</sup>	103±48,8 <sup>a</sup>	2760±2870	149±147
<b>Studie MW2010-03-02</b>								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Min=30,7 ) (Maks.=83 0)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

\*Verdier rapporteres som gjennomsnittlig ± SD, med unntak av  $T_{max}$ , som rapporteres som median (min.-maks.).

$AUC_{last}$ =areal under kurven til siste målbare tidspunkt,  $AUC_{0-4}$ =areal under konsentrasjon-tidskurven fra tid null til tid 4 timer,  $C_{max}$ =maksimal observert konsentrasjon,  $T_{max}$ =tidspunkt da den maksimale konsentrasjonen ble observert

### Distribusjon

Ifølge en litteraturreport, i plasma, binder cirka 50 % av bromelain seg til de humane plasma-antiproteinaser  $\alpha_2$ -makroglobulin og  $\alpha_1$ -antichymotrypsin.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid varierte mellom 12 og 17 timer, noe som støttet den reduserte tilstedeværelsen av dette legemidlet i serum 72 timer etter behandling.

#### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetiske parametre og omfanget av absorpsjon er ikke studert hos barn.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Dette legemidlet forårsaket ikke signifikant irritasjon når det ble påført intakt hud på minigris, men forårsaket alvorlig irritasjon og smerter når det ble påført skadet hud.

En enkelt intravenøs infusjon av en oppløsning fremstilt fra NexoBrid pulver, på minigris ble godt tolerert ved dosenivåer på opptil 12 mg/kg (oppnår plasmanivåer 2,5 ganger høyere enn hos mennesker etter påføring av den klinisk foreslåtte dosen på 15 % av TSBA), men høyere doser var åpenbart toksiske og forårsaket blødninger i flere vev. Gjentatte intravenøse injeksjoner av doser på opptil 12 mg/kg hver tredje dag på minigris ble godt tolerert de tre første gangene, men alvorlige kliniske tegn på toksisitet (f.eks. blødninger i flere organer) ble observert etter de tre resterende injeksjonene. Slike effekter kan fortsatt sees etter en rekonvalesensperiode på 2 uker.

I embryoføtale utviklingsstudier med intravenøs administrering av dette legemidlet til rotte og kanin, avdekket ingen indirekte eller direkte toksisitet for det utviklende embryo/foster. Men maternale eksponeringsnivåer var betydelig lavere enn maksimalt eksponeringsnivå rapportert fra en klinisk setting (10-500 ganger lavere enn human AUC, 3-50 ganger lavere enn human  $C_{max}$ ). Siden dette legemidlet ble tolerert dårlig av de opprinnelige dyrene, anses ikke disse studiene som relevante for risikovurdering for mennesker. NexoBrid viste ingen gentoksisk aktivitet ved undersøkelser i standardsettet av *in vitro*- og *in vivo*-studier.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Pulver

Ammoniumsulfat  
Eddiksyre

#### Gel

Karbomer 980  
Dinatriumfosfat, vannfritt  
Natriumhydroksid  
Vann for injeksjoner

### **6.2 Uforlikeligheter**



Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Av mikrobiologiske hensyn, og fordi den enzymatiske aktiviteten til produktet reduseres progressivt etter blanding, skal det rekonstituerte produktet brukes omgående etter klargjøring (innen 15 minutter).

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Oppbevares oppreist slik at gelen holdes nederst i flasken, og oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

2 g pulver i et hetteglass (glass av type II) med en propp i gummi (brombutyl) og et lokk (aluminium), og 20 g gel i en flaske (borsilikat, glass type I), forseglet med en gummipropp og tildekket med et skrulokk (inngrepsikker polypropylen).

Pakningsstørrelser på 1 hetteglass med pulver og 1 flaske gel.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Det er rapportert om at yrkesmessig eksponering for bromelin har ført til sensibilisering. Sensibilisering kan ha forekommet på grunn av inhalering av bromelinpulver. Allergiske reaksjoner overfor bromelin inkluderer anafylaktiske reaksjoner og andre typer umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner. Når dette legemidlet blandes med gelen er korrekt håndtering obligatorisk, inkludert bruk av hansker og verneklær samt vernebriller og kirurgisk munnbind (se pkt. 4.4). Pulveret bør ikke inhaleres, se pkt. 4.2.

Utsiktet kontakt med øynene må unngås. Ved øyekontakt må utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. Ved tilfelle hudeksponering må dette legemidlet skylles av med vann.

#### Klargjøring av gel (blande pulver med gel)

- Pulver og gel er sterilt. En aseptisk teknikk må brukes når NexoBrid pulver blandes med gelen.
- Hetteglasset med pulver må åpnes ved å varsomt rive av aluminiumslokket og fjerne gummiproppen.
- Når flasken med gel åpnes, må det sørges for at forseglingsringen løsner fra flaskens lokk. Dersom forseglingsringen allerede var løsnet fra lokket før åpning, må flasken kasseres og en ny gelflaske brukes.
- Pulveret overføres til den medfølgende gelflasken.
- Pulver og gel må blandes grundig til man har en jevn, svakt brungul til svakt brun blanding. Man må vanligvis blande pulver og gel i 1 til 2 minutter for å oppnå dette.
- Gelen bør klargjøres ved pasientens seng.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/803/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 desember 2012

Dato for siste fornyelse: 12. august 2022

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 5 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 5 g/55 g/gel).

Det proteolytiske enzympreparatet er en blanding av enzymer fra stammen til *Ananas comosus* (ananasplante).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og gel til gel

Pulveret er off-white til lysebrunt. Gelen er klar og fargeløs.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

NexoBrid er indisert til fjerning av sårskorper av død hud hos voksne med dype brannsåre (delhud og fullhud).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal kun påføres av helsepersonell som har opplæring på spesialklinikker for brannskader.

#### Dosering

5 g pulver i 50 g gel påføres et brannsårområde på 2,5 % av den totale kroppsoverflaten (TBSA) hos en voksen, med et 1,5 til 3 mm tykt lag med gel.

Gelen skal ikke påføres mer enn 15 % av TBSA (se også pkt. 4.4, Koagulopati).

Den skal være i kontakt med brannsåret i 4 timer. Det er svært begrenset informasjon om bruken av dette legemidlet på områder hvor sårskorpene ikke ble borte etter første påføring.

En annen og påfølgende påføring er ikke anbefalt.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det finnes ingen informasjon om bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Disse pasientene bør overvåkes nøye.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Det finnes ingen informasjon om bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene bør overvåkes nøye.

### *Eldre pasienter*

Det er begrenset erfaring hos eldre pasienter (> 65 år). Doseringsjustering er ikke nødvendig.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av denne behandlingen hos barn og ungdom under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Hittil tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Dette legemidlet er ikke indisert for bruk hos pasienter yngre enn 18 år.

### Administrasjonsmåte

Bruk på hud.

Før bruk skal pulveret blandes med gelen slik at det danner en jevn gel. For instruksjoner om blanding, se pkt. 6.6.

Etter blanding skal gelen påføres et rent, keratinfritt (blemmer fjernet) og fuktig sårområde.

Hvert hetteglass, gel, eller rekonstituert gel er kun til engangsbruk.

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) ved sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføringen av gelen ettersom skorper mettet med legemidler og legemiddelrester kan senke aktiviteten og redusere effekten.

For instruksjoner om klargjøring av legemidlet før påføring, se pkt. 6.6.

### *Forholdsregler som skal tas før manipulering eller administrering av produktet*

Når du blander pulveret som inneholder virkestoffet med gelen, er det nødvendig å ta forhåndsregler, slik som bruk av hansker og verneklær samt vernebriller og medisinsk munnbind (se pkt. 4.4).

Pulveret skal ikke inhaleres.

### *Klargjøring av pasient og sårområde*

Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med dette legemidlet (se også pkt. 4.4, Koagulopati).

- Enzymatisk debridering er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.
- Såret må rengjøres grundig, og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med gelen og hindre den fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før gelen påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan redusere virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med gelen.  
For å hindre mulig irritasjon av skadet hud ved utilsiktet kontakt med NexoBrid og eventuell blødning fra sårbunnen, så bør akutte sårområder som lacerasjoner eller eskarotomi-snitt beskyttes av et lag med steril fettsalve eller fettforbinding (som for eksempel petrolatum bandasje).
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

### *Påføring av gelen*

- Fukt området som skal behandles ved å dryppe sterilt saltvann på området som er avgrenset av fettsalvens klebrige barriere.
- Innen 15 minutter etter blanding må gelen påføres det fuktete brannsåret topisk, i en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret må deretter dekkes til med en steril okklusivforbinding som klebes til den sterile, klebrige barrieren i henhold til instruksjonene ovenfor (se *Klargjøring av pasient og sårområde*). Gelen må fylle hele okklusivforbindingen, og man må sørge spesielt for at det ikke er luft under okklusivforbindingen. Et lett press på okklusivforbindingen i området som har kontakt med den klebrige barrieren, vil sikre sammenføyning mellom den okkluderende filmen og den sterile, klebrige barrieren og vil sørge for at gelen holdes innenfor behandlingsområdet.
- Det bandasjerte såret må dekkes med en løs, tett og myk forbinding som holdes på plass med en bandasje.
- Forbindingen må være på i 4 timer.

### *Fjerning av gelen*

- Fjerning av dette legemidlet er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Egnet forebyggende analgetika må administreres minst 15 minutter før gelen påføres.
- Etter 4 timers behandling med dette legemidlet, må okklusivforbindingen fjernes med aseptisk teknikk.
- Den klebrige barrieren må fjernes med et sterilt, butt instrument (f.eks. tungedepressor).
- Den oppløste sårskorpen må fjernes fra såret ved å stryke den bort med et sterilt, butt instrument.
- Såret må tørkes grundig, først med et stort, sterilt, tørt gasbind eller en serviett, deretter med et sterilt gasbind eller en serviett som har blitt gjennombløtt med steril, isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlede området må gnis til overflaten ser lyserød ut med små blødningspunkter eller til vevet er hvitaktig. Å gni vil ikke fjerne faste uoppløste sårskorper av død hud i områder hvor det fortsatt finnes sårskorper av død hud.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i ytterligere 2 timer.

### *Sårstell etter debridering*

- Det debriderte området må dekkes til umiddelbart med midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon.
- Før et permanent hud-dekke eller en midlertidig hudsubstitutt påføres et nylig enzymatisk debridert område, må en gjennomvåt, våt-til-tørr forbinding legges på.
- Før graftene eller den primære forbindingen påføres, må den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.
- Sår som har områder med fullhudsdybde og dype brannsårbør autografteres så raskt som mulig etter debridering med behandlingen. Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid (se pkt. 4.4).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor ananas eller papain (se også pkt. 4.4) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

## Overfølsomhetsreaksjoner

Muligheten for at dette legemidlet (et proteinprodukt) forårsaker sensibilisering skal vurderes. Det har blitt rapportert alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi (manifestert som utslett, erytem, hypotensjon, takykardi) hos pasienter som har gjennomgått debridering med behandlingen (se pkt. 4.8). I disse tilfellene ble en årsakssammenheng til dette legemidlet ansett som mulig, men mulig allergi mot samtidige legemidler som opioidanalgetika bør også vurderes.

Allergiske reaksjoner på inhalert bromelin er rapportert i litteraturen (inkludert anafylaktiske reaksjoner og andre reaksjoner av umiddelbar type med manifestasjoner som bronkospasme, angioødem, urtikaria og slimhinne- og gastrointestinale reaksjoner). Ingen yrkesmessig fare ble funnet i en studie som vurderte mengden luftbårne partikler under klargjøring av NexoBrid Gel.

I tillegg har det vært rapportert en type forsinket allergisk hudreaksjon (cheilit) etter langvarig hudeksponering (munnvann) og det har også vært rapportert om mistenkt sensibilisering etter oral eksponering.

En anamnese med allergi skal fastsettes før administrering (se pkt. 4.3 og 6.6).

I tilfelle hudeksponering, skal dette legemidlet skylles av med vann for å redusere muligheten for hudsensibilisering (se pkt. 6.6).

## Hudeksponering

Ved hudeksponering skal dette legemidlet skylles av med vann for å redusere sannsynligheten for hudsensibilisering (se pkt. 6.6).

## Kryssfølsomhet

Kryssfølsomhet mellom bromelin og papain, samt lateksproteiner (kjent som lateks-frukt-syndrom), bigift og pollen fra oliventrær har vært rapportert i litteraturen.

## Analgesi

Enzymatisk debridering er en smertefull prosedyre og skal kun administreres etter at tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi er gitt.

## Brannsårl hvor dette legemidlet ikke er anbefalt

Denne behandlingen er ikke anbefalt for bruk på:

- penetrerende brannsårl hvor fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) og/eller vitale strukturer (f.eks. større kar, øyne) blir eller kan bli eksponert under debridering.
- kjemiske brannsårl.
- sårl kontaminert med radioaktive stoffer eller andre farlige stoffer for å unngå uforutsette reaksjoner med produktet og en økt risiko for spredning av det farlige stoffet.
- brannsårl på føttene hos diabetiske pasienter og pasienter med okklusiv karsykdom
  - ved elektriske brannsårl.

## Brannsårl som det er begrenset eller ingen erfaring med

Det finnes ingen erfaring om bruk av dette legemidlet på:

- perineale og genitale brannsårl.

## Bruk hos pasienter med kardiopulmonal og pulmonal sykdom.

Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiopulmonal og pulmonal sykdom, inkludert pulmonal branntraume og antatt pulmonal branntraume.

Brannsårl i ansiktet

Det finnes rapporter i litteraturen om velykket bruk av dette legemidlet på brannsårl i ansiktet. Brannsårkirurger uten erfaring med bruk av dette legemidlet bør ikke begynne å bruke det på brannsårl i ansiktet. Behandlingen må brukes med forsiktighet hos slike pasienter.

### Øyebeskyttelse

Direkte kontakt med øynene må unngås. Øynene må beskyttes godt under behandling av brannsårl i ansiktet ved å bruke en fet øyesalve i øynene og en klebrig barriereolje rundt for å isolere og dekke øynene med en okklusiv film.

I tilfelle øyekontakt skal utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. En oftalmologisk undersøkelse anbefales før og etter debridering.

### Systemisk absorpsjon

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin absorberes systemisk fra brannsårlområder (se pkt. 5.2).

Det finnes begrensede farmakokinetiske data for pasienter med TBSA på mer enn 15 %. På grunn av sikkerhetstilsyn (se også pkt. 4.4, Koagulopati) skal ikke dette legemidlet påføres på mer enn 15 % TBSA (Total Body Surface Area).

### Forebygging av sårkomplikasjoner

Generelle regler for egnet pleie av brannsårl må følges ved bruk av dette legemidlet. Dette inkluderer egnet tildekking av det eksponerte vevet (se pkt. 4.2).

I kliniske studier fikk sår med synlige hudrester leges med spontan epitelisering. I flere tilfeller ble ikke såret tilstrekkelig leget, og autografting ble nødvendig på et senere tidspunkt. Dette førte til forsinkelse av sårlukkingen, noe som kan være forbundet med økt risiko for sår-relaterte komplikasjoner. Sår med områder av fullhudsdybde og dype sår som ikke vil leges spontant ved epitelisering i tide bør derfor autograftes så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid (se pkt. 5.1). Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid. Se også pkt. 4.2 og 4.8.

Som i tilfeller med kirurgisk debridert seng, for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon, skal det debriderte området umiddelbart dekkes til av midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger. Ved påføring av et permanent hud-dekke (f.eks. autograft) eller midlertidig hudsubstitutt (f.eks. allograft) til et nylig enzymatisk debridert område, skal det sørges for at den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.

### Koagulopati

En reduksjon av blodplateaggregering og plasmafibrinogennivå og en moderat økning i partiell tromboplastin og protrombintider har i litteraturen vært rapportert som mulige effekter etter peroral administrering av bromelin. *In vitro* data og data fra dyr antyder at bromelin også kan fremme fibrinolyse. Under den kliniske utviklingen av dette legemidlet var det ingen indikasjoner om en økt blødningstendens eller blødning ved debrideringsstedet.

Behandlingen skal ikke brukes hos pasienter med ukontrollerte koagulasjonsforstyrrelser. Det skal brukes med forsiktighet hos pasienter under antikoagulasjonsbehandling eller andre legemidler som påvirker koagulasjon, og hos pasienter med lave blodplatetall og økt risiko for blødning av andre årsaker f.eks. magesår og sepsis.

Pasienter skal overvåkes for mulige tegn på koaguleringsavvik og tegn på blødninger.

### Klinisk overvåking

I tillegg til rutinemessig overvåking av brannsårpasienter (f.eks. vitale tegn, volum-/vann-/elektrolyttstatus, fullstendige blodtelling, serumalbumin og leverenzymnivåer), skal pasienter behandlet med dette legemidlet overvåkes for:

- Økning i kroppstemperaturen.
- Tegn på lokale og systemiske betennelses- og infeksjonsprosesser.
- Tilstander som kan fremkalles eller forverres av analgetisk premedisinering (f.eks. gastrisk dilatasjon, kvalme og fare for plutselige brekninger, forstoppelse) eller antibiotikaproylaks (f.eks. diaré).
- Tegn på lokale eller systemiske allergiske reaksjoner.
- Potensiell effekt på hemostase (se ovenfor).

#### Fjerning av topisk påførte antibakterielle legemidler før påføring av NexoBrid.

Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før dette legemidlet påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan redusere virkningen av dette legemidlet ved å redusere effekten.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

#### Legemidler som påvirker koagulering

Reduksjon av blodplateaggregering og plasmafibrinogennivåer og en moderat økning i partiell tromboplastin og protrombintider har vært rapportert som mulige effekter etter peroral administrering av bromelin. *In vitro* data og data fra dyr antyder at bromelin også kan fremme fibrinolyse. Forsiktighet og overvåking er derfor nødvendig ved foreskriving av samtidige legemidler som påvirker koagulering. (Se også pkt. 4.4.)

#### CYP2C8- og CYP 2C9-substrater

Når legemidlet er absorbert, er det en hemmer av cytokrom P 450 2C8 (CYP2C8) og P450 2C9 (CYP2C9). Dette skal vurderes hvis dette legemidlet brukes på pasienter som mottar substrater av CYP2C8 (inkludert amiodaron, amodiakin, klorokin, fluvastatin, paclitaxel, pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon, sorafenib og torasemid) og substrater av CYP2C9 (inkludert ibuprofen, tolbutamid, glipizid, losartan, celekoksib, warfarin og fenytoin).

#### Topiske antibakterielle legemidler

Topisk påførte antibakterielle legemidler (f.eks. sølvsulfadiazin eller povidonjod) kan redusere effekten av dette legemidlet (se pkt. 4.4).

#### Fluorouracil og vincristin

Bromelin kan forsterke virkningene av fluorouracil og vincristin. Pasienter bør overvåkes for økt toksisitet.

#### ACE-hemmere

Bromelin kan forsterke den hypotensive effekten av ACE-hemmere, noe som fører til større blodtrykksfall enn forventet. Blodtrykket bør overvåkes hos pasienter som mottar ACE inhibitorer.

#### Benzodiazepiner, barbiturater, narkotika og antidepressiva

Bromelin kan øke døsighet forårsaket av noen legemidler (f.eks. benzodiazepiner, barbiturater, narkotika og antidepressiva). Dette bør tas i betraktning ved dosering av slike legemidler.



## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin hos gravide kvinner.

Studier på dyr er utilstrekkelige for en ordentlig vurdering av muligheten for at NexoBrid kan påvirke embryonal/føtal utvikling (se punkt 5.3).

Ettersom sikker bruk av legemidlet under graviditet ennå ikke er fastslått, er det ikke anbefalt under graviditet.

### Amming

Det er ukjent om konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin eller dets metabolitter, blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre i minst 4 dager etter at påføring med NexoBrid iverksettes.

### Fertilitet

Ingen studier er utført for å vurdere effekten av dette legemidlet på fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er forbigående pyreksi/hypertermi og lokale smerter (en forekomst på henholdsvis 15,2 % og 4,0 %).

### Tabell over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor:

svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

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

mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )

svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Frekvensen av bivirkningene presentert nedenfor reflekterer bruk av dette legemidlet til fjerning av sårskorper av død hud fra dype brannsåre (delhud eller fullhud) i et regime med lokal antibakteriell profylakse, anbefalt analgetika, samt dekking av sårområdet etter påføring med behandlingen i 4 timer med en okklusivforbinding for å sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.

### *Infeksiøse og parasittære sykdommer*

Vanlige: Sårinfeksjon\*

### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Vanlige: Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner som utslett

Ikke kjent: Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi<sup>a</sup>

### *Hjertesykdommer*

Vanlige: Takykardi\*

### *Hud- og underhudssykdommer*

Vanlige: Sårkomplikasjoner\*

### *Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Svært vanlige: Pyreksi/hypertermi\*

Vanlige: Lokale smerter\*

\*se beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor.

<sup>a</sup> se pkt. 4.4.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Pyreksi/hypertermi*

I de samlede studiene MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02 med rutinemessig antibakteriell oppbløting av behandlingsområdet før og etter påføring av dette legemidlet (se pkt. 4.2), ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos 15,2 % av pasientene behandlet med det og hos 11,3 % av kontrollpasientene behandlet i henhold til standardbehandling .

I tidlige studier uten bruk av antibakteriell oppbløting (studie MW2001-10-03 og MW2002-04-01), ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos 35,1 % av pasientene som ble behandlet med NexoBrid, sammenlignet med 8,6 % av pasientene behandlet med standardbehandling.

#### *Lokale smerter*

I de samlede studiene MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02, når legemidlet ble brukt i et regime som inkluderte anbefalte forebyggende analgetika, som er vanlig for omfattende bandasjeskift hos pasienter med brannskader (se pkt. 4.2), ble smerter rapportert hos 4,0 % av pasientene behandlet med legemidlet og hos 3,8 % av kontrollpasientene behandlet i henhold til standard pleie.

I tidlige studier hvor analgetika ble gitt til legemiddel-behandlede pasienter etter behov, ble smerter rapportert hos 23,4 % av pasientene som ble behandlet med legemiddel og hos 5,7 % i gruppen med standardbehandling.

#### *Sårinfeksjon*

I samlede studier med rutinemessig bløtgjøring av behandlingsområdet før og etter påføring av legemiddel (studie MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02), var forekomsten av sårinfeksjon 5,4 % i legemiddel-gruppen og 8,1 % i gruppen med standardbehandling.

I samlede studier som ble utført før implementering av rutinemessig antibakteriell bløtlegging av behandlingsområdet (studiene MW2001-10-03 og MW2002-04-01), var forekomsten av sårinfeksjon 7,8 % i legemiddelgruppen og 0 % i gruppen med standardbehandling.

#### *Sårkomplikasjoner*

Sårkomplikasjoner rapportert inkluderte følgende: dypere sår, uttørring av sår, gjenåpning av sår, graft-tap/graftsvikt og lokalt intradermalt hematom.

Følgende forekomster ble rapportert i samlede fase 2- og fase 3-studier (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03, og MW2010-03-02) som inkluderte 300 pasienter behandlet med NexoBrid og 195 pasienter behandlet med standardbehandling: sårkomplikasjon 3 % hos pasienter behandlet med NexoBrid og 1,5 % hos pasienter behandlet med standardbehandling, graft-tap/graftsvikt 3 % hos pasienter behandlet med NexoBrid og 2,5 % hos pasienter behandlet med standardbehandling, nedbrytning av sår 1 % hos både pasienter behandlet med NexoBrid og hos pasienter behandlet med standardbehandling, lokalt intradermalt hematom 0,7 % hos pasienter behandlet med NexoBrid og inegn hos pasienter behandlet med standardbehandling.

#### *Takykardi*

I samlede fase 2- og 3-studier (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 og MW2010-03-02) opplevde 2,7 % av pasientene takykardi i tidsmessig nærhet til

behandling med Nexobrid. Alternative årsaker til takykardi (f.eks. den generelle forbrenningstilstanden, prosedyrer som forårsaker smerte, feber og dehydrering) bør vurderes.

### Pediatrik populasjon

Det finnes kun begrensede sikkerhetsdata fra bruk hos den pediatriske populasjonen. Fra disse dataene er det forventet at den totale sikkerhetsprofilen hos barn fra 4 år og hos ungdom, er omtrent som profilen hos voksne. Dette legemidlet er ikke indisert til bruk hos pasienter under 18 år (se pkt. 4.2).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Behandling med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, klargjort med et pulver:gel-forhold på 1:5 (0,16 g per gram med blandet gel), hos pasienter med dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) innenfor rammen til en klinisk studie, førte ikke til signifikante forskjeller i sikkerhetsfunn sammenlignet med behandling med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, klargjort med et pulver:gel-forhold på 1:10 (0,09 g per gram med blandet gel).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Preparater for behandling av sår, proteolytiske enzymer ATC-kode: D03BA03

### Virkningsmekanisme

Enzymblandingen i dette legemidlet løser opp sårskorper av død hud på brannsåre. De spesifikke bestanddelene ansvarlig for denne effekten har ikke blitt identifisert. Hovedbestanddelen er bromelin fra stamme.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Under den kliniske utviklingen ble totalt 467 pasienter behandlet med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin.

#### *DETECT-studie (MW2010-03-02) – (fase 3b)*

Denne studien er en multinasjonal, assessor-blindet, randomisert, kontrollert, trearmet multisenterstudie rettet mot å demonstrere overlegenhet av dette legemidlet sammenlignet med inaktiv gelbase (placebo)-kontroll og standardbehandling, hos sykehusinnlagte voksne pasienter med DPT- og/eller FT-brannsåre på > 3 % TBSA og totale brannsåre på ikke mer enn 30 % TBSA. Gjennomsnittlig % TBSA av målsår (Target Wound – TWs) var omtrent 6 %.

Analysen ble planlagt i etapper: Første analyse ble utført på slutten av den akutte fasen (fra baseline til 3 måneder hadde gått fra siste pasient nådde fullstendig sårlukking) og andre analyse ble utført etter at siste pasient nådde 12 måneders oppfølgingsbesøk.

Totalt 175 pasienter ble randomisert (Intent to Treat-kohort) i forholdet 3:3:1 (legemiddel: standardbehandling:gelbase), og 169 pasienter ble behandlet. Pasienter i

standardbehandling-behandlingsarmen ble behandlet med kirurgisk og/eller ikke-kirurgisk standardbehandling i henhold til utprøvers skjønn.

Samlet pasientdemografi og baselinekarakteristika for sår var sammenlignbare på tvers av studiearmene. Aldersomfanget i gruppen behandlet med dette legemidlet var 18 til 75 år, 18 til 72 år i standardbehandling -gruppen og 18 til 70 år i gelbasegruppen. Seksten pasienter  $\geq 65$  år (9,1 %) ble inkludert i studien. Syv (7) (9,3 %) pasienter i legemiddel-armen, 5 (6,7 %) pasienter i standardbehandling -armen og 4 (16 %) pasienter i gelbasearmen. Gjennomsnittlig alder i alle 3 armer var 41 år, og 65 %, 79 % og 60 % av pasientene var menn i henholdsvis legemiddel-, standardbehandling - og gelbase (placebo)-armene. Målsåret (TW) var brannområdet som skulle behandles (fjerning av sårskorpe) med NexoBrid, standardbehandling eller gelbase. På pasientnivå var gjennomsnittlig prosent TBSA av TW 6,28 % for pasienter i legemiddelbehandlingsarmen, 5,91 % i standardbehandling og 6,53 % i gelbase (gjennomsnittlig 1,7 TW per forsøksperson).

Primært endepunkt var forekomst av fullstendig ( $> 95$  %) sårskorpefjerning sammenlignet med gelbase. Sekundære endepunkter inkluderte tid til fullstendig fjerning av sårskorper av død hud, reduksjon i kirurgiske inngrep og debrideringsrelatert blodtap sammenlignet med standardbehandling. Tid til å fullføre sårlukking, langvarig kosmese og funksjonsmål ved hjelp av Modified Vancouver Scar Scale (MVSS) etter 12 måneders oppfølgingsperiode ble analysert som sikkerhetsendepunkter.

#### Forekomst av fullstendig fjerning av sårskorper av død hud i DETECT-studien

	<b>NexoBrid (ER/N)</b>	<b>Gelbase (ER/N)</b>	<b>P-verdi</b>
Forekomst av fullstendig fjerning av sårskorper av død hud	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

ER=fjerning av sårskorper av død hud

Sammenlignet med standardbehandling, resulterte legemidlet i betydelige reduksjoner i behovet for kirurgisk fjerning av sårskorper av død hud (tangensiell/mindre/avulsjon/Versajet og/eller dermabrasjonseksisjon), tid til fullstendig fjerning av sårskorper av død hud, og faktisk blodtap i forbindelse med fjerning av sårskorper av død hud, som vist nedenfor. Tilsvarende effekt av fjerning av sårskorper av død hud ble observert i den eldre populasjonen.

#### Forekomst av kirurgisk eksisjon av sårskorper av død hud, tid til fullstendig fjerning av sårskorper og blodtap i DETECT-studien

	<b>NexoBrid (N=75)</b>	<b>Standard behandling (N=75)</b>	<b>P-verdi</b>
Forekomst av kirurgisk eksisjon (antall pasienter)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p < 0,0001
Median tid til fullstendig fjerning av sårskorper av død hud	1,0 dager	3,8 dager	p < 0,0001
Blodtap i forbindelse med fjerning av sårskorper av død hud <sup>a</sup>	14,2 $\pm$ 512,4 ml	814,5 $\pm$ 1020,3 ml	p < 0,0001

	<b>NexoBrid (N=75)</b>	<b>Standard behandling (N=75)</b>	<b>P-verdi</b>
--	----------------------------	---	----------------

<sup>a</sup> Faktisk blottap beregnet ved bruk av metoden beskrevet i McCullough 2004:

$$ABL = \frac{EBV * (Hb_{f\ddot{o}r} - Hb_{etter})}{(Hb_{f\ddot{o}r} + Hb_{etter})/2} + V_{WB} + \frac{5}{3}V_{PC}$$

EBV= Estimert blodvolum er antatt 70 cm<sup>3</sup>/kg\*vekt (kg); (Hb<sub>f<sup>o</sup>r</sub>- Hb<sub>e<sup>t</sup>t<sup>e</sup>r</sub>) = Endring i Hb under prosessen med å fjerne sårskorpers av død hud; V<sub>WB</sub>= Volum [ml] med fullblod transfusert under prosessen med å fjerne sårskorpene; V<sub>PC</sub>= Volum [ml] med pakkede røde blodceller transfusert under prosessen med å fjerne sårskorpene.

### Langtidsdata (12 måneder)

Fase 3-studien (DETECT) inkluderte langtidsoppfølging for å vurdere kosmese og funksjon. Etter 12 måneder viste arrvurdering ved bruk av Modified Vancouver Scar Score (MVSS) sammenlignbare resultater mellom legemidlet, standardbehandling og gelbasen, med gjennomsnittlige poengsummer på henholdsvis 3,70, 5,08 og 5,63. Statistiske analyser indikerte ikke-underlegenhet (forhåndsdefinert NI-margin på 1,9 poeng) av legemiddel-behandling sammenlignet med standardbehandling (p<0,0027).

Målinger av funksjonalitet og livskvalitet (QOL) etter 12 måneder var like på tvers av behandlingsgruppene. Gjennomsnittlig poengsum for funksjonell skala for nedre ekstremiteter (LEFS) var lik mellom legemidlet og standardbehandling (og litt lavere med gelbasen). Gjennomsnittlig QuickDASH-sum var lik mellom standardbehandling og gelbasen og litt lavere med legemidlet. Resultatene av bevegelsesutslag (ROM)-evalueringer var like for legemidlet og standardbehandling, med en høyere prosentandel av pasienter med unormal ROM-poensum i gelbasegruppen. Langsiktig QOL, målt med EQ-5D VAS (visuell analog skala) og Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), var lik mellom behandlingsarmene.

### Hjertesikkerhet:

I en understudie av hjertesikkerhet ble EKG-er fra inntil 150 pasienter brukt til å evaluere potensielle effekter av dette legemidlet på EKG-parametere. Studien viste ingen klar effekt av dette legemidlet på hjertefrekvens, PR-intervall, QRS-varighet (hjertedepolarisering) og hjertepolarisering (QTc). Det var ingen nye klinisk relevante morfologiske EKG-endringer som viste et bekymringssignal.

### Studie MW2004-02-11 (fase 3)

Dette var en randomisert, multisenter, multinasjonal, åpen, bekreftende fase 3-studie som evaluerte dette legemidlet sammenlignet med standardbehandling på hospitaliserte pasienter med dype brannsåre (delhud eller fullhud) over 5 til 30 % TBSA, men med totale brannskader på ikke mer enn 30 % TBSA. Gjennomsnittlig TW-område behandlet i % TBSA var 5,1±3,5 for dette legemidlet og 5,2±3,4 for standardbehandling.

Standard pleie bestod av primær kirurgisk eksisjon og/eller ikke-kirurgisk debridement ved bruk av topiske legemidler, for å indusere macerasjon og autolyse av sårskorper av død hud i henhold til hvert studiesteds standardpraksis.

Aldersomfanget i gruppen som ble behandlet med legemidlet var 4,4 til 55,7 år. Aldersomfanget i gruppen som ble behandlet med standardbehandling var 5,1 til 55,7 år.

Effekten av sårskorpefjerningen ble evaluert ved å fastslå prosenten av sårområde med gjenværende sårskorpe som krevde ytterligere fjerning med eksisjon eller dermabrasjon, og prosentandelen av sår som krevde slik kirurgisk fjerning.

Effekten av tidspunktet for sårskorpefjerning ble evaluert hos pasienter med vellykket skorpefjerning (med minst 90 % sårskorpe fjernet fra alle sårene på pasienten kombinert), ved å fastslå tiden gått etter skaden, samt fra informert samtykke til vellykket fjerning.

Det ko-primære slutt punktet for effektanalysen var:

- prosentandelen av dype delhudssår som krever eksisjon eller dermabrasjon, og
- prosentandelen av dype delhudssår som ble autograftet.

Dette andre ko-primære slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåret med full dybde alltid krever grafting.

Effektdataene produsert i denne studien for alle aldersgruppene kombinert, samt fra undergruppene for barn og ungdom er oppsummert nedenfor.

	NexoBrid	Standardbehandling	p-verdi
<b>Dype delhudssår som krever eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)</b>			
Antall sår	106	88	
% sår som krevde kirurgi	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert <sup>1</sup> (gjennomsnitt ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Dype sår av partiell tykkelse som ble autograftet*</b>			
Antall sår	106	88	
% av sår autograftet	17,9 %	34,1 %	0,0099
% av sårområdet som ble autograftet (gjennomsnitt ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
<b>Dype brannsåret (delhud og/eller fullhud) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)</b>			
Antall sår	163	170	
% sår som krevde kirurgi	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert <sup>1</sup> (gjennomsnitt ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Tidsforløp til fullstendig lukking av sår (tid fra ICF**)</b>			
Antall pasienter <sup>2</sup>	70	78	
Dager til lukking av siste sår (gjennomsnitt ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Tidsforløp til vellykket sårskorpefjerning</b>			
Antall pasienter	67	73	
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter skade	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter samtykke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Rapporterte pasienter uten vellykket sårskorpefjerning	7	8	

<sup>1</sup> Målt ved første omgang, hvis det var mer enn én kirurgisk omgang.

<sup>2</sup> Alle randomiserte pasienter med tilgjengelige data for fullstendig sårlukking.

\* Slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåret med full dybde alltid krever grafting.

\*\* Informert samtykke

### Langtidsdata

En multisenter, ikke-intervensjonell, utrederblindet studie (MW2012-01-02) evaluerte langsiktig arrdannelse og livskvalitet hos voksne og barn som deltok i studie MW2004-11-02.

Totalt 89 personer ble registrert i studien, inkludert 72 voksne (> 18) og 17 pediatriske pasienter. Sammenligning av baselinekarakteristika mellom pasienter som er registrert i MW2012-01-02 og

ikke-registrerte pasienter, indikerte at den registrerte populasjonen er representativ for MW-2004-11-02 studiepopulasjonen.

Arrvurdering etter 2–5 år ved bruk av MVSS viste sammenlignbare resultater mellom studiegruppene med gjennomsnittlig totalsum på 3,12 og 3,38 for henholdsvis legemidlet og standardbehandling (p=0,88).

QOL ble vurdert hos voksne ved å bruke SF-36-spørreskjemaet. Gjennomsnittlige poengsummer for de ulike parameterne var tilsvarende i legemiddelgruppen sammenlignet med standardbehandling-gruppen. Den totale poengsummen for fysiske komponenter (henholdsvis 51,1 og 51,3) og den generelle poengsummen for mentale komponenter (henholdsvis 51,8 vs. 49,1) var sammenlignbare mellom legemiddel- og standardbehandling-gruppene.

#### *Pediatrik populasjon*

Effektdata generert i studie MW2004-11-02 fra en analyse av en undergruppe med barn og ungdom er oppsummert nedenfor. Tilgjengelige data er begrenset, og dette legemidlet skal ikke brukes hos pasienter under 18 år.

	<b>NexoBrid</b>	<b>Standardbehandling</b>	<b>p-verdi</b>
<b>Dype delhudssår som krever eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)</b>			
Antall sår	23	22	
% sår som krevde kirurgi	21,7 %	68,2 %	0,0017
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert <sup>1</sup> (gjennomsnitt ± SD)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
<b>Dype delhudssår som ble autograftet*</b>			
Antall sår	23	22	
% av sår autograftet	21,7 %	31,8 %	0,4447
% av sårområdet som ble autograftet (gjennomsnitt ± SD)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
<b>Dype brannsåre (delhud og/eller fullhud) som krevde eksisjon/dermabrasjon (kirurgi)</b>			
Antall sår	29	41	
% sår som krevde kirurgi	20,7 %	78 %	<0,0001
% av sårområdet skåret bort eller dermabradert <sup>1</sup> (gjennomsnitt ± SD)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
<b>Tidsforløp til fullstendig lukking av sår (tid fra ICF**)</b>			
Antall pasienter <sup>2</sup>	14	15	
Dager til lukking av siste sår (gjennomsnitt ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Tidsforløp til vellykket sårskorpefjerning</b>			
Antall pasienter	14	15	
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter skade	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dager (gjennomsnitt ± SD) etter samtykke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Rapporterte pasienter uten vellykket sårskorpefjerning	0	1	

<sup>1</sup> Målt ved første omgang, hvis det var mer enn én kirurgisk omgang.

<sup>2</sup> Alle randomiserte pasienter med tilgjengelige data for fullstendig sårlukking.

\* Slutt punktet kan kun evalueres for dype delhudssår uten områder med full dybde, fordi brannsåre med full dybde alltid krever grafting.

\*\* Informert samtykke

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dette legemidlet i en eller flere undergrupper av den pediatriske

populasjonen ved behandling av brannsårl på den ytre kroppsoverflaten (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

*Samlede fase 3-studier (studie MW2010-03-02 og MW2004-02-11)*

#### Analyse av sårlukkingsdata

I DETECT-studien (MW2010 03-02) var målt gjennomsnittstid til fullstendig sårlukking 29,35 dager [SD 19,33] og 27,77 dager [SD 19,83] standardbehandling for henholdsvis legemiddel- og standardbehandling-behandlingsarmene (estimert mediantid: 27 dager legemiddel vs. 28 dager standardbehandling) ikke-underlegenhet = (7 dagers ikke-underlegenhetsmargin) for NexoBrid-behandlingsarmen sammenlignet med standardbehandling ble etablert ( $p=0,0003$ ). Resultater fra samlede sårlukkingsdata fra begge fase 3-studiene støttet ikke-underlegenheten til legemidlet sammenlignet med SOC basert på en 7-dagers ikke-underlegenhetsmargin. Basert på samlede data fra DETECT-studien og studie MW2004-02-11, var tiden til fullstendig sårlukking noe lengre i legemiddelgruppen enn i standardbehandling-gruppen, når den ble beregnet ved bruk av faktiske data (gjennomsnittlig 31,7 dager legemiddel vs 29,8 dager standardbehandling) eller estimert med Kaplan-Meier-metoden (median 30,0 dager vs 25,0 dager). Tiden til å fullføre sårlukking var mindre enn 7 dager lengre med dette legemidlet enn med standardbehandling ( $p$  for ikke-underlegenhet= $0,0006$ ).

#### *Alvorlige bivirkninger*

Samlede analyser fra fase 3-studier (studie MW2010-03-02 og MW2004-02-11) viste at prosentandelen av pasienter som opplevde alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger var lignende (< 2 % forskjell) i legemiddel- (8,5 %; 15/177) og standardbehandling (6,7 %; 10/149)-gruppene.

Alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger ble hyppigst rapportert innenfor organklassen infeksjøs og parasittære sykdommer for både legemiddel- (2,8 %) og standardbehandling (2,7 %)-gruppene.

Bare 2 hendelser forekom hos mer enn 1 pasient (sepsis forekom hos 3 pasienter i legemiddelgruppen og 1 pasient i standardbehandling-gruppen), bakteriell sårinfeksjon forekom hos 2 pasienter i legemiddelgruppen og sårinfeksjon oppstod hos 1 pasient i standardbehandling-gruppen).

Sepsis og bakteriemirelaterte bivirkninger (alvorlige og ikke-alvorlige) ble rapportert med lignende forekomst i legemiddel- og standardbehandling-gruppene: 2,8 % i legemiddelgruppen og 2 % i standardbehandling-gruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Utforskende farmakokinetiske analyser ble utført i en undergruppe med NexoBrid-pasienter som deltok i studie MW2008-09-03 og studie MW2010-03-02 (DETECT), ved bruk av samme bioanalytiske metode. Analysene ble utført på serum NexoBrid-konsentrasjon vs. tidsdata og antall behandlingsapplikasjoner.

Etter topisk administrering av dette legemidlet ble det observert tegn på systemisk serumeksponering hos alle pasienter. Generelt ser det ut til at det absorberes raskt, med en median  $T_{max}$ -verdi på 4,0 timer (behandlingstid). NexoBrid-eksponering ble observert med kvantifiserbare serumkonsentrasjoner gjennom 48 timer etter doseadministrasjon. Når de ble evaluert, hadde et flertall av pasientene ingen kvantifiserbare konsentrasjoner etter 72 timer.

Eksponeringsresultater fra MW2008-09-03- og MW2010-03-02-studiene er oppført i tabellen nedenfor.

Ikke alle pasientene hadde verdier utover 4 timer, derfor dekker  $AUC_{last}$ -verdiene for noen pasienter kun 4 timers eksponering vs. 48 timers eksponering for andre pasienter.

I begge de farmakokinetiske studiene var det en statistisk signifikant korrelasjon mellom  $C_{max}$  og  $AUC_{0-4}$  verdier i serum vs. dose eller %TBSA, noe som tyder på en dose-



/behandlingsområde-avhengig økning i eksponering. Dybden av det legemiddel-behandlede såret har ubetydelig innvirkning på systemisk eksponering.

### Oppsummering av farmakokinetiske parametere\* målt hos alle pasienter i studie MW2008-09-03 og MW2010-03-02

Studie-ID	N	T <sub>max</sub> Median (område) (timer)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> /Dose (ng/ml/g)	AUC <sub>0-4</sub> (time*ng/ml)	AUC <sub>0-4</sub> /Dose (time*ng/ml/ g)	AUC <sub>last</sub> (time*ng/ml)	AUC <sub>last</sub> /Dose (time*ng/ml/ g)
<b>Studie MW2008-09-03</b>								
	13	4,0 (0,50 – 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 <sup>a</sup>	103±48,8 <sup>a</sup>	2760±2870	149±147
<b>Studie MW2010-03-02</b>								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Min=30,7 ) (Maks.=83 0)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

\*Verdier rapporteres som gjennomsnittlig ± SD, med unntak av T<sub>max</sub>, som rapporteres som median (min.-maks.).

AUC<sub>last</sub>=areal under kurven til siste målbare tidspunkt, AUC<sub>0-4</sub>=areal under konsentrasjon-tidskurven fra tid null til tid 4 timer, C<sub>max</sub>=maksimal observert konsentrasjon, T<sub>max</sub>=tidspunkt da den maksimale konsentrasjonen ble observert

#### Distribusjon

Ifølge en litteraturreport, i plasma, binder cirka 50 % av bromelain seg til de humane plasma-antiproteinaser  $\alpha_2$ -makroglobulin og  $\alpha_1$ -antichymotrypsin.

#### Eliminasjon

Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid varierte mellom 12 og 17 timer, noe som støttet den reduserte tilstedeværelsen av dette legemidlet i serum 72 timer etter behandling.

#### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetiske parametre og omfanget av absorpsjon er ikke studert hos barn.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dette legemidlet forårsaket ikke signifikant irritasjon når det ble påført intakt hud på minigris, men forårsaket alvorlig irritasjon og smerter når det ble påført skadet hud.

En enkelt intravenøs infusjon av en oppløsning fremstilt fra NexoBrid pulver, på minigris ble godt tolerert ved dosenivåer på opptil 12 mg/kg (*oppnår plasmanivåer 2,5 ganger høyere enn hos mennesker etter påføring av den klinisk foreslåtte dosen på 15 % av TSBA*), men høyere doser var åpenbart toksiske og forårsaket blødninger i flere vev. Gjentatte intravenøse injeksjoner av doser på opptil 12 mg/kg hver tredje dag på minigris ble godt tolerert de tre første gangene, men alvorlige kliniske tegn på toksisitet (f.eks. blødninger i flere organer) ble observert etter de tre resterende injeksjonene. Slike effekter kan fortsatt sees etter en rekonvalesensperiode på 2 uker.

I embryoføtale utviklingsstudier med intravenøs administrering av dette legemidlet til rotte og kanin, avdekket ingen indirekte eller direkte toksisitet for det utviklende embryo/foster. Men maternale eksponeringsnivåer var betydelig lavere enn maksimalt eksponeringsnivå rapportert fra en klinisk setting (10-500 ganger lavere enn human AUC, 3-50 ganger lavere enn human C<sub>max</sub>). Siden dette legemidlet ble tolerert dårlig av de opprinnelige dyrene, anses ikke disse studiene som relevante for risikovurdering for mennesker. NexoBrid viste ingen gentoksisk aktivitet ved undersøkelser i standardsettet av *in vitro*- og *in vivo*-studier.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Pulver

Ammoniumsulfat

Eddiksyre

#### Gel

Karbomer 980

Dinatriumfosfat, vannfritt

Natriumhydroksid

Vann for injeksjoner

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Av mikrobiologiske hensyn, og fordi den enzymatiske aktiviteten til produktet reduseres progressivt etter blanding, skal det rekonstituerte produktet brukes omgående etter klargjøring (innen 15 minutter).

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Oppbevares oppreist slik at gelen holdes nederst i flasken, og oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

5 g pulver i et hetteglass (glass av type II) med en propp i gummi (brombutyl) og et lokk (aluminium), og 50 g gel i en flaske (borsilikat, glass type I), forseglet med en gummipropp og tildekket med et skrulokk (inngrepsikker polypropylen).

Pakningsstørrelser på 1 hetteglass med pulver og 1 flaske gel.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Det er rapportert om at yrkesmessig eksponering for bromelin har ført til sensibilisering. Sensibilisering kan ha forekommet på grunn av inhalering av bromelinpulver. Allergiske reaksjoner overfor bromelin inkluderer anafylaktiske reaksjoner og andre typer umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner. Når dette legemidlet blandes med gelen er korrekt håndtering obligatorisk, inkludert bruk av hansker og verneklær samt vernebriller og kirurgisk munnbind (se pkt. 4.4). Pulveret bør ikke inhaleres, se pkt. 4.2.

Utsiktet kontakt med øynene må unngås. Ved øyekontakt må utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. Ved tilfelle hudeksponering må dette legemidlet skylles av med vann.

Klargjøring av gel (blande pulver med gel)

- Pulver og gel er sterilt. En aseptisk teknikk må brukes når NexoBrid pulver blandes med gelen.
- Hetteglasset med pulver må åpnes ved å varsomt rive av aluminiumslokket og fjerne gummiproppen.
- Når flasken med gel åpnes, må det sørges for at forseglingsringen løsner fra flaskens lokk. Dersom forseglingsringen allerede var løsnet fra lokket før åpning, må flasken kasseres og en ny gelflaske brukes.
- Pulveret overføres til den medfølgende gelflasken.
- Pulver og gel må blandes grundig til man har en jevn, svakt brungul til svakt brun blanding. Man må vanligvis blande pulver og gel i 1 til 2 minutter for å oppnå dette.
- Gelen bør klargjøres ved pasientens seng.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/803/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 desember 2012  
 Dato for siste fornyelse: 12. august 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

MediWound Ltd.  
42 Hayarkon St.  
81227 Yavne  
Israel

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen enes med nasjonale myndigheter om innhold og format av utdanningsprogrammet. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell på brannskadeavdelinger som er forventet å bruke og/eller forskrive NexoBrid, mottar spesifikk opplæring og en utdanningspakke.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sette i gang en kontrollert distribusjon av NexoBrid for å sørge for at produktet ikke er tilgjengelig for bruk ved en avdeling før minst én kirurg ved avdelingen

har mottatt formell opplæring i bruken av NexoBrid. Dette kommer i tillegg til utdanningsmaterialet som alle potensielle brukere skal motta.

Utdanningspakken skal inneholde følgende:

- Preparatomtale og Pakningsvedlegg
- Informasjonspakke for helsepersonell

Informasjonspakken for helsepersonellet skal være en trinnvis behandlingsveiledning som omfatter informasjon om følgende nøkkelelementer:

Før NexoBrid forskrives

- At et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles
- Risikoen for allergiske reaksjoner og kryssreaktivitet, og kontraindikasjonen hos pasienter som er allergiske mot ananas og papain eller har reagert allergisk ved tidligere påføring av produktet
- Risikoen for økt dødelighet hos pasienter med kardiopulmonale sykdommer

Før NexoBrid påføres

- Behovet for smertebehandling
- Behovet for rengjøring av sår og klargjøring før behandling ved
  - Påføring av en kompress gjennombløtt med antibakteriell oppløsning i to timer før NexoBrid påføres
  - Beskyttelse av omkringliggende hudområder
- Måten NexoBrid klargjøres på og hvordan den påføres sårområdet

Etter at NexoBrid er påført

- Fjerningen av NexoBrid og den oppløste sårskorpen
  - Evalueringen av såret og advarselen mot gjentatt behandling
  - Behandlingen av såret etter NexoBrid-behandling ved
    - Påføring av en kompress gjennombløtt med antibakteriell oppløsning i to timer
    - Utførelse av graftingsprosedyren så raskt som mulig etter debridering
  - Det faktum at NexoBrid kan forårsake allergisk reaksjon, økt blødningstendens og alvorlig lokal irritasjon, og at pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på dette
  - Det faktum at pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på sårinfeksjoner og systemiske infeksjoner
- **FORPLIKTELSE TIL Å UTFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre en studie av enzymatisk debridering hos brannskadde pasienter (barn og voksne): En sammenligning med standardpleie (protokoll MW2010-03-02), basert på en CHMP-godkjent protokoll.	30/06/2022

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

YTTERESKE

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel  
konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett hetteglass inneholder 2 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 2 g/22 g/gel).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer i pulveret: Eddiksyre, ammoniumsulfat.  
Hjelpestoffer i gelen: Karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, vann for injeksjoner.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og gel til gel

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C til 8 °C)  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares oppreist.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/803/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

NexoBrid pulver (hetteglass)

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 2 g pulver til gel  
konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Ett hetteglass inneholder 2 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 2 g/22 g/gel).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Eddiksyre, ammoniumsulfat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til gel  
2 g

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C til 8 °C)

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/803/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

Gel til NexoBrid pulver

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Gel for NexoBrid 2 g

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin: 0,09 g/g (eller 2 g/22 g/gel) etter blanding).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, vann for injeksjoner.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Gel  
20 g

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C til 8 °C)

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares oppreist.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/803/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

YTTERESKE

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel  
konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett hetteglass inneholder 5 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 5 g/55 g/gel).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer i pulveret: Eddiksyre, ammoniumsulfat.  
Hjelpestoffer i gelen: Karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, vann for injeksjoner.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og gel til gel

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C til 8 °C)

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares oppreist.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/803/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

NexoBrid pulver (hetteglass)

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NexoBrid 5 g pulver til gel  
konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Ett hetteglass inneholder 5 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 5 g/55 g/gel).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Eddiksyre, ammoniumsulfat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til gel  
5 g

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C til 8 °C)

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/803/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

Gel til NexoBrid pulver

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Gele for NexoBrid 5 g

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin: 0,09 g/g (eller 5 g/55 g/gel) etter blanding).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, vann for injeksjoner.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Gel  
50 g

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C til 8 °C)

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares oppreist.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/803/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **NexoBrid 2 g pulver og gel til gel**

konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før NexoBrid brukes
3. Hvordan NexoBrid brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan NexoBrid oppbevares
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot**

##### **Hva NexoBrid er**

NexoBrid inneholder en blanding av enzymer kalt "konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin", som er produsert av et ekstrakt utvunnet fra stammen til ananasplanten.

##### **Hva NexoBrid brukes mot**

NexoBrid brukes hos voksne pasienter for å fjerne brent vev fra dype eller delvis dype brannsåre i huden.

Bruk av NexoBrid kan redusere behovet for og utstrekningen av kirurgisk fjerning av brent vev og/eller hudtransplantasjon.

#### **2. Hva du må vite før NexoBrid brukes**

##### **NexoBrid må ikke brukes:**

- dersom du er allergisk overfor bromelin
- dersom du er allergisk overfor ananas
- dersom du er allergisk overfor papain
- dersom du er allergisk overfor noen av de andre innholdsstoffene i pulveret eller gelen (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller sykepleier før NexoBrid brukes dersom:

- du har en hjertesykdom,
- du har diabetes,
- du har et aktivt magesår,
- du har en karsykdom (med blokkert kar),
- du har implantater eller en pacemaker eller en vaskulær shunt,
- du har blødningsproblemer eller dersom du tar blodfortynnere,

- sårene dine kom i kontakt med kjemikalier eller andre farlige stoffer,
- du har en lungesykdom,
- lungene dine er, eller kan være, skadde på grunn av inhalering av røyk,
- du er allergisk mot lateks, bistikk eller pollen fra oliventrær. Hvis dette er tilfelle, kan det hende du også opplever allergiske reaksjoner overfor NexoBrid.

Allergiske reaksjoner kan forårsake for eksempel pustevansker, hevelser i huden, elveblest, andre hudreaksjoner, rød hud, lavt blodtrykk, hurtig hjerterefrekvens og magebesvær, eller en kombinasjon av slike effekter. Dersom du merker noen av disse tegnene eller symptomene, må du omgående informere lege eller pleier.

Allergiske reaksjoner kan være alvorlige og kreve medisinsk behandling.

Ved hudkontakt skylles NexoBrid av med vann. Dette er for å minske sannsynligheten for at du utvikler en allergisk reaksjon overfor NexoBrid.

Bruk av NexoBrid til å fjerne brent vev kan føre til feber, til betente eller infiserte sår, og muligens til en generell infeksjon. Du vil kanskje bli kontrollert jevnlig for disse tilstandene. Det kan hende du vil motta legemidler for å forhindre eller behandle infeksjoner.

NexoBrid kan redusere blodets evne til å klumpe seg, noe som kan øke risikoen for blødninger. NexoBrid skal brukes med forsiktighet dersom du behandles med legemidler som reduserer blodets evne til å klumpe seg (såkalte blodfortynnere) eller hvis du har en generell tendens til å blø, har magesår, blodforgiftning eller en annen tilstand som kan føre til at du blør. Etter behandling med NexoBrid kan det hende legen kontrollerer blodkoaguleringsnivået ditt.

Direkte kontakt med NexoBrid og øynene skal unngås. Dersom man får NexoBrid i øynene, skal man skylle dem med masse vann i minst 15 minutter.

For å forhindre problemer med sårleging vil det behandlede brannsåret så raskt som mulig tildekkes med midlertidige eller permanente huderstatninger eller forbindinger.

NexoBrid skal ikke brukes på kjemiske brannsåre, elektriske brannsåre, brannsåre på føttene hos diabetiske pasienter og pasienter med sykdom i blodårene (tette blodårer), i forurensete (kontaminerte) sår og sår hvor dette legemidlet NexoBrid kan komme i kontakt med fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) eller store blodkar, øyne eller andre viktige kroppsdeler.

### **Barn og ungdom**

NexoBrid er ikke for bruk hos pasienter yngre enn 18 år.

### **Andre legemidler og NexoBrid**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din vil være forsiktig og se etter tegn på redusert blodlevring (koagulering) eller blødninger ved foreskriving av andre legemidler som påvirker blodlevringen, fordi NexoBrid kan redusere blodets evne til å levre seg.

NexoBrid kan:

- øke effekten av visse legemidler som inaktiveres av et leverenzym kalt CYP2C8 og CYP2C9. Dette er fordi NexoBrid kan bli absorbert fra brannsåret og inn i blodet. Eksempler på slike legemidler er:
  - amiodaron (brukt til å behandle visse former for uregelmessig hjerterytme)
  - amodiakin og klorokin (brukt til å behandle malaria og visse typer betennelse),
  - fluvastatin (brukt til å behandle høyt kolesterol),
  - pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid, tolbutamid og glipizid (brukt til å behandle diabetes),
  - paclitaxel og sorafenib (brukt til å behandle kreft),
  - torasemid (brukt til å øke urinstrømmen),
  - ibuprofen (brukt til å behandle feber, smerter og enkelte typer betennelse),
  - losartan (brukt til å behandle høyt blodtrykk),

- celoksib (brukt til å behandle enkelte typer betennelse),
- warfarin (brukt til å redusere blodlevring) og
- fenytoin (brukt til å behandle epilepsi).
- intensivere reaksjonen din på kreftlegemidlene fluorouracil og vincristin.
- forårsake et uønsket blodtrykksfall når du behandles med legemidler kalt ACE-hemmere, som brukes til å behandle høyt blodtrykk og andre tilstander.
- gi økt døsighet når det brukes samtidig med legemidler som kan forårsake døsighet. Slike legemidlene kan for eksempel være sovemedisin, såkalte beroligende midler, noen smertestillende legemidler og antidepressiva.
- Sølvsulfadiazin eller povidonjod på sårstedet kan redusere effekten av legemidlet.

Rådfør deg med legen din før NexoBrid tas i bruk hvis du ikke er sikker på om du tar noen av legemidlene nevnt ovenfor.

### **Graviditet og amming**

Bruk av NexoBrid under graviditet er ikke anbefalt.

Som en forholdsregel skal du ikke amme i minst 4 dager etter påføring av NexoBrid.

Rådfør deg med lege eller apotek før dette legemidlet brukes dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **3. Hvordan NexoBrid brukes**

NexoBrid skal kun brukes av spesialister på brannskadeavdelingen. Den vil klargjøres rett før bruk og påføres av legen eller annet helsepersonell.

2 g NexoBrid pulver blandet med 20 g gel påføres i et 1,5 til 3 millimeter tykt lag til et brannsårområde på 1 prosent av en voksen pasients kroppsoverflate.

Det skal være på i 4 timer og deretter fjernes. En ytterligere påføring senere er ikke anbefalt.

- NexoBrid skal ikke påføres mer enn 15 % av den totale kroppsoverflaten.

Bruksanvisning for hvordan NexoBrid gel klargjøres finnes på slutten av dette pakningsvedlegget i avsnittet som er beregnet på helsepersonell.

Før NexoBrid påføres et brannså, skal pulveret blandes til en gel. Den må brukes innen 15 minutter etter blanding.

- NexoBrid vil påføres et sårområde som er rent, blemmefritt og fuktig.
- Andre legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) vil fjernes fra sårområdet før NexoBrid påføres.
- En kompress gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning vil legges på i 2 timer før påføring med NexoBrid.
- Du vil gis egnet medisin for forebygging og behandling av smerter minst 15 minutter før NexoBrid påføres og før det fjernes.
- Etter at NexoBrid og det døde vevet er fjernet fra såret, vil en kompress gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning legges på i ytterligere 2 timer.
- Hetteglasset med pulver, gelflasken og klargjort blandet gel er kun til engangsbruk.



### **Dersom det brukes for mye av NexoBrid**

Dersom det påføres for mye NexoBrid gel på et brannsåret kan overflødig gel tørkes av.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner overfor NexoBrid kan forekomme og kan forårsake for eksempel pustevansker, hevelser i huden, elveblest, rød hud, lavt blodtrykk, hurtig hjerterefrekvens og kvalme/oppkast/magekramper eller en kombinasjon av slike effekter. Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene eller tegnene.

**Svært vanlige** (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- Feber

**Vanlige**(kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Smerter (selv om legemidler brukes til å forhindre eller dempe smerter forårsaket av fjerning av brent vev)
- Infeksjon i brannsåret
- Sårkomplikasjoner, inkludert at såret åpner seg, tørker ut og brytes ned og at hudtransplantatet ikke gror ordentlig
- Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner som for eksempel utslett
- Rask hjerterytme

**Ikke kjent** frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi

## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan NexoBrid oppbevares**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke NexoBrid etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten til hetteglasset, flasken og boksen etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C til 8 °C).

NexoBrid må oppbevares oppreist slik at gelen holdes nederst i flasken og oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.  
Skal ikke fryses.

NexoBrid skal brukes innen 15 minutter etter at pulveret er blandet med gelen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### Sammensetning av NexoBrid

- Virkestoff (i pulveret i hetteglasset) er konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin: ett hetteglass inneholder 2 g, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding.
- Andre innholdsstoffer er:
  - o I pulveret: ammoniumsulfat og eddiksyre.
  - o I gelen: karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, og vann for injeksjoner.

### Hvordan NexoBrid ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet leveres som pulver og gel for gel (pulver i et hetteglass (2 g) og gel i en flaske (20 g)), pakningsstørrelse på 1 (en pakke inneholder ett hetteglass med pulver og en flaske gel).

Pulveret er off-white til lysebrunt og gelen er klar og fargeløs.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Tyskland  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

### Tilvirker

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

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### Klargjøring og administrasjon

Av mikrobiologiske hensyn, og fordi den enzymatiske aktiviteten til produktet reduseres progressivt etter blanding, skal det rekonstituerte produktet brukes omgående etter klargjøring (innen 15 minutter).

NexoBrid skal påføres et rent, keratinfritt (blemmer fjernet) og fuktig sårområde.

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) på sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføring av NexoBrid.

### *Klargjøring av pasient og sårområde*

- Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med NexoBrid.
- Enzymatisk debridering er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.

- Såret må rengjøres grundig og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og hindre NexoBrid fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan redusere virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid.  
For å hindre mulig irritasjon av skadet hud ved utilsiktet kontakt med NexoBrid og eventuell blødning fra sårbunnen, så bør akutte sårområder som lacerasjoner eller eskaratomi-snitt beskyttes av et lag med steril fettsalve eller fettforbinding (som for eksempel petrolatum bandasje).
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

#### *Klargjøring av NexoBrid gel (blande pulver med gel)*

- NexoBrid pulver og gel er sterilt. Aseptisk teknikk må brukes når NexoBrid pulver blandes med gelen. Pulveret bør ikke inhaleres. Bruk av hansker og verneklær samt vernebriller og kirurgisk munnbind er obligatorisk.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver må åpnes ved å varsomt rive av aluminiumslokket og fjerne gummiproppen.
- Når flasken med gel åpnes må det sees til at den sabotasjesikre ringen løsner fra flaskens lokk. Dersom den sabotasjesikre ringen allerede var løsnet fra lokket før åpning må flasken kasseres, og en ny gelflaske må brukes.
- NexoBrid-pulveret overføres til den korresponderende gelflasken.
- NexoBrid pulver og gel må blandes grundig til man har en jevn, svakt brungul til svakt brun blanding. Man må vanligvis blande NexoBrid pulver og gel i 1 til 2 minutter for å oppnå dette.
- NexoBrid gel bør klargjøres ved pasientens seng.

#### *Påføring av NexoBrid*

- Fukt området som skal behandles ved å dryppe sterilt saltvann på området som er avgrenset av fettsalvens klebrige barriere.
- Innen 15 minutter etter blanding må NexoBrid påføres brannsåret topisk, i en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret må deretter dekkes til med en steril okklusivforbinding som klebes til den sterile, klebrige barrieren i henhold til instruksjonene ovenfor (se *Klargjøring av pasient og sårområde*). NexoBrid gel skal fylle hele okklusivforbindingen, og man må sørge spesielt for at det ikke er luft under okklusivforbindingen. Et lett press på okklusivforbindingen i området som har kontakt med den klebrige barrieren vil sikre sammenføyning mellom den okkluderende filmen og barrieren og vil sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.
- Det bandasjerte såret må dekkes med en løs, tett og myk forbinding som holdes på plass med en bandasje.
- Forbindingen må være på i 4 timer.

#### *Fjerning av NexoBrid*

- Fjerning av NexoBrid er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Egnede forebyggende analgetika må administreres minst 15 minutter før NexoBrid påføres.
- Etter 4 timers behandling med NexoBrid, må okklusivforbindingen fjernes med aseptisk teknikk.
- Den klebrige barrieren må fjernes med et sterilt, butt instrument (f.eks. tunge-depressor).
- Den oppløste sårskorpen må fjernes fra såret ved å stryke den bort med et sterilt, butt instrument.

- Såret må tørkes grundig, først med et stort sterilt tørt gasbind eller en serviett, deretter med et sterilt gasbind eller en serviett som har blitt gjennombløtt med steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlede området må gnis til overflaten ser lyserød ut med små blødningspunkter eller til vevet er hvitaktig. Å gni vil ikke fjerne faste uopløste sårskorper av død hud i områder hvor det fortsatt finnes sårskorper av død hud.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning må ligge på i ytterligere 2 timer.

#### *Sårstell etter debridering*

- Det debriderte området må dekkes til umiddelbart med midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon.
- Før et permanent hud-dekke eller en midlertidig hudsubstitutt påføres et nylig enzymatisk debridert område, må en gjennomvåt, våt-til-tørr forbindelse legges på.
- Før graftene eller den primære forbindingen påføres, må den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.
- Sår som har fullhudsdybde og dype brannsårbør autografteres så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid. Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid.

#### Anbefalinger for sikker håndtering

Hvert hetteglass med NexoBrid gel, eller rekonstituert gel skal kun brukes på én enkelt pasient.

Det er rapportert om at yrkesmessig eksponering for bromelin har ført til sensibilisering. Sensibilisering kan ha forekommet på grunn av inhalering av bromelinpulver. Allergiske reaksjoner overfor bromelin inkluderer anafylaktiske reaksjoner og andre typer umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner. Når NexoBrid pulver blandes med gelen er korrekt håndtering obligatorisk, inkludert bruk av hansker og verneklær samt vernebriller og kirurgisk munnbind. Pulveret bør ikke inhaleres.

Unngå utilsiktet kontakt med øynene. Ved øyekontakt skal utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. Ved hudeksponering skylles NexoBrid av med vann.

#### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **NexoBrid 5 g pulver og gel til gel**

konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før NexoBrid brukes
3. Hvordan NexoBrid brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan NexoBrid oppbevares
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot**

##### **Hva NexoBrid er**

NexoBrid inneholder en blanding av enzymer kalt "konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin", som er produsert av et ekstrakt utvunnet fra stammen til ananasplanten.

##### **Hva NexoBrid brukes mot**

NexoBrid brukes hos voksne pasienter for å fjerne brent vev fra dype eller delvis dype brannsåre i huden.

Bruk av NexoBrid kan redusere behovet for og utstrekningen av kirurgisk fjerning av brent vev og/eller hudtransplantasjon.

#### **2. Hva du må vite før NexoBrid brukes**

##### **NexoBrid må ikke brukes:**

- dersom du er allergisk overfor bromelin
- dersom du er allergisk overfor ananas
- dersom du er allergisk overfor papain
- dersom du er allergisk overfor noen av de andre innholdsstoffene i pulveret eller gelen (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller sykepleier før NexoBrid brukes dersom

- du har en hjertesykdom,
- du har diabetes,
- du har et aktivt magesår,
- du har en karsykdom (med blokkert kar),
- du har implantater eller en pacemaker eller en vaskulær shunt,
- du har blødningsproblemer eller dersom du tar blodfortynnere,

- sårene dine kom i kontakt med kjemikalier eller andre farlige stoffer,
- du har en lungesykdom,
- lungene dine er, eller kan være, skadde på grunn av inhalering av røyk,
- du er allergisk mot lateks, bistikk eller pollen fra oliventrær. Hvis dette er tilfelle, kan det hende du også opplever allergiske reaksjoner overfor NexoBrid.
- du har problemer med nyrer eller lever.

Allergiske reaksjoner kan forårsake for eksempel pustevansker, hevelser i huden, elveblest, andre hudreaksjoner, rød hud, lavt blodtrykk, hurtig hjertefrekvens og magebesvær, eller en kombinasjon av slike effekter. Dersom du merker noen av disse tegnene eller symptomene, må du omgående informere lege eller pleier.

Allergiske reaksjoner kan være alvorlige og kreve medisinsk behandling.

Ved hudkontakt skylles NexoBrid av med vann. Dette er for å minske sannsynligheten for at du utvikler en allergisk reaksjon overfor NexoBrid.

Bruk av NexoBrid til å fjerne brent vev kan føre til feber, til betente eller infiserte sår, og muligens til en generell infeksjon. Du vil kanskje bli kontrollert jevnlig for disse tilstandene. Det kan hende du vil motta legemidler for å forhindre eller behandle infeksjoner.

NexoBrid kan redusere blodets evne til å klumpe seg, noe som kan øke risikoen for blødninger. NexoBrid skal brukes med forsiktighet dersom du behandles med legemidler som reduserer blodets evne til å klumpe seg (såkalte blodfortynnere) eller hvis du har en generell tendens til å blø, har magesår, blodforgiftning eller en annen tilstand som kan føre til at du blør. Etter behandling kan det hende legen kontrollerer blodkoaguleringsnivået ditt.

Direkte kontakt med NexoBrid og øynene skal unngås. Dersom man får NexoBrid i øynene, skal man skylle dem med masse vann i minst 15 minutter.

For å forhindre problemer med sårleging vil det behandlede brannsåret så raskt som mulig tildekkes med midlertidige eller permanente huderstatninger eller forbindinger.

NexoBrid skal ikke brukes på kjemiske brannsåre, elektriske brannsåre, brannsåre på føttene hos diabetiske pasienter og pasienter med sykdom i blodårene (tette blodårer), i forurensete (kontaminerte) sår og sår hvor NexoBrid kan komme i kontakt med fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) eller store blodkar, øyne eller andre viktige kroppsdelar.

### **Barn og ungdom**

NexoBrid er ikke for bruk hos pasienter yngre enn 18 år.

### **Andre legemidler og NexoBrid**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din vil være forsiktig og se etter tegn på redusert blodlevring (koagulering) eller blødninger ved foreskrivning av andre legemidler som påvirker blodlevringen, fordi NexoBrid kan redusere blodets evne til å levre seg.

NexoBrid kan:

- øke effekten av visse legemidler som inaktiveres av et leverenzym kalt CYP2C8 og CYP2C9. Dette er fordi NexoBrid kan bli absorbert fra brannsåret og inn i blodet. Eksempler på slike legemidler er:
  - amiodaron (brukt til å behandle visse former for uregelmessig hjerterytme)
  - amodiakin og klorokin (brukt til å behandle malaria og visse typer betennelse),
  - fluvastatin (brukt til å behandle høyt kolesterol),
  - pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid, tolbutamid og glipizid (brukt til å behandle diabetes),
  - paclitaxel og sorafenib (brukt til å behandle kreft),
  - torasemid (brukt til å øke urinstrømmen),
  - ibuprofen (brukt til å behandle feber, smerter og enkelte typer betennelse),

- losartan (brukt til å behandle høyt blodtrykk),
- celoksib (brukt til å behandle enkelte typer betennelse),
- warfarin (brukt til å redusere blodlevring) og
- fenytoin (brukt til å behandle epilepsi).
- intensivere reaksjonen din på kreftlegemidlene fluorouracil og vincristin.
- forårsake et uønsket blodtrykksfall når du behandles med legemidler kalt ACE-hemmere, som brukes til å behandle høyt blodtrykk og andre tilstander.
- gi økt dødsighet når det brukes samtidig med alkohol eller legemidler som kan forårsake dødsighet. Disse legemidlene inkluderer for eksempel søvnmedikamenter, såkalte beroligende midler, noen smertestillende medisiner og antidepressiva.
- Sølvsulfadiazin eller povidonjod på sårstedet kan redusere effekten av legemidlet.

Rådfør deg med legen din før NexoBrid tas i bruk hvis du ikke er sikker på om du tar noen av legemidlene nevnt ovenfor.

### **Graviditet og amming**

Bruk av NexoBrid under graviditet er ikke anbefalt.

Som en forholdsregel skal du ikke amme i minst 4 dager etter påføring av NexoBrid.

Rådfør deg med lege eller apotek før dette legemidlet brukes dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **3. Hvordan NexoBrid brukes**

NexoBrid skal kun brukes av spesialister på brannskadeavdelingen. Den vil klargjøres rett før bruk og påføres av legen eller annet helsepersonell.

5 g NexoBrid pulver blandet med 50 g gel påføres i et 1,5 til 3 millimeter tykt lag til et brannsårområde på 2,5 prosent av en voksen pasients kroppsoverflate.

Det skal være på i 4 timer og deretter fjernes. En ytterligere påføring senere er ikke anbefalt.

- NexoBrid skal ikke påføres mer enn 15 % av den totale kroppsoverflaten.

Bruksanvisning for hvordan legemiddelgelen klargjøres finnes på slutten av dette pakningsvedlegget i avsnittet som er beregnet på helsepersonell.

Før NexoBrid påføres et brannså, skal pulveret blandes til en gel. Den må brukes innen 15 minutter etter blanding.

- NexoBrid vil påføres et sårområde som er rent, blemmefritt og fuktig.
- Andre legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) vil fjernes fra sårområdet før NexoBrid påføres.
- En kompress gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning vil legges på i 2 timer før påføring med NexoBrid.
- Du vil gis egnet medisin for forebygging og behandling av smerter minst 15 minutter før NexoBrid påføres og før det fjernes.
- Etter at NexoBrid og det døde vevet er fjernet fra såret, vil en kompress gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning legges på i ytterligere 2 timer.
- Hetteglasset med pulveret, gelfasken og klargjort gel er kun til engangsbruk.

### **Dersom det brukes for mye av NexoBrid**

Dersom det påføres for mye NexoBrid gel på et brannsåret kan overflødig gel tørkes av.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner overfor NexoBrid kan forekomme og kan forårsake for eksempel pustevansker, hevelser i huden, elveblest, rød hud, lavt blodtrykk, hurtig hjerterefrekvens og kvalme/oppkast/magekramper eller en kombinasjon av slike effekter. Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene eller tegnene.

**Svært vanlige** (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- Feber

**Vanlige** (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Smerter (selv om legemidler brukes til å forhindre eller dempe smerter forårsaket av fjerning av brent vev)
- Infeksjon i brannsåret
- Sårkomplikasjoner, inkludert at såret åpner seg, tørker ut og brytes ned og at hudtransplantatet ikke gror ordentlig
- ikke-alvorlige allergiske reaksjoner som for eksempel utslett
- Rask hjerterytme

**Ikke kjent** frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan NexoBrid oppbevares**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke NexoBrid etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten til hetteglasset, flasken og boksen etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C til 8 °C).

NexoBrid må oppbevares oppreist slik at gelen holdes nederst i flasken og oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

NexoBrid skal brukes innen 15 minutter etter at pulveret er blandet med gelen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.



## 6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### Sammensetning av NexoBrid

- Virkestoff (i pulveret i hetteglasset) er konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin: ett hetteglass inneholder 5 g, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding. Andre innholdsstoffer er: I pulveret: ammoniumsulfat og eddiksyre. I gelen: karbomer 980, vannfritt dinatriumfosfat, natriumhydroksid, og vann for injeksjoner.

### Hvordan NexoBrid ser ut og innholdet i pakningen

NexoBrid leveres som pulver og gel for gel (pulver i et hetteglass (5 g) og gel i en flaske (50 g)), pakkingsstørrelse på 1 (en pakke inneholder ett hetteglass med pulver og en flaske gel).

Pulveret er off-white til lysebrunt og gelen er klar og fargeløs.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

### Dette pkningsvedlegget ble sist oppdatert

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### Klargjøring og administrasjon

Av mikrobiologiske hensyn, og fordi den enzymatiske aktiviteten til produktet reduseres progressivt etter blanding, skal det rekonstituerte produktet brukes omgående etter klargjøring (innen 15 minutter).

NexoBrid skal påføres et rent, keratinfritt (blemmer fjernet) og fuktig sårområde.

Topisk påførte legemidler (som sølvsulfadiazin eller povidonjod) på sårstedet må fjernes, og såret må rengjøres før påføring av NexoBrid.

### *Klargjøring av pasient og sårområde*

- Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med NexoBrid.
- Enzymatisk debridering er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.

- Såret må rengjøres grundig og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og hindre NexoBrid fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan redusere virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid.  
For å hindre mulig irritasjon av *skadet* hud ved utilsiktet kontakt med NexoBrid og eventuell blødning fra sårbunnen, så bør akutte sårområder som lacerasjoner eller eskaratomi-snitt beskyttes av et lag med steril fettsalve eller fettforbinding (som for eksempel petrolatum bandasje).
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

#### *Klargjøring av NexoBrid gel (blande pulver med gel)*

- NexoBrid pulver og gel er sterilt. Aseptisk teknikk må brukes når NexoBrid pulver blandes med gelen. Pulveret bør ikke inhaleres. Bruk av hansker og verneklær samt vernebriller og kirurgisk munnbind er obligatorisk.
- Hetteglasset med NexoBrid pulver må åpnes ved å varsomt rive av aluminiumslokket og fjerne gummiproppen.
- Når flasken med gel åpnes må det sees til at den sabotasjesikre ringen løsner fra flaskens lokk. Dersom den sabotasjesikre ringen allerede var løsnet fra lokket før åpning må flasken kasseres, og en ny gelflaske må brukes.
- NexoBrid-pulveret overføres til den korresponderende gelflasken.
- NexoBrid pulver og gel må blandes grundig til man har en jevn, svakt brungul til svakt brun blanding. Man må vanligvis blande NexoBrid pulver og gel i 1 til 2 minutter for å oppnå dette.
- NexoBrid gel bør klargjøres ved pasientens seng.

#### *Påføring av NexoBrid*

- Fukt området som skal behandles ved å dryppe sterilt saltvann på området som er avgrenset av fettsalvens klebrige barriere.
- Innen 15 minutter etter blanding må NexoBrid påføres brannsåret topisk, i en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret må deretter dekkes til med en steril okklusivforbinding som klebes til den sterile, klebrige barrieren i henhold til instruksjonene ovenfor (se *Klargjøring av pasient og sårområde*). NexoBrid gel skal fylle hele okklusivforbindingen, og man må sørge spesielt for at det ikke er luft under okklusivforbindingen. Et lett press på okklusivforbindingen i området som har kontakt med den klebrige barrieren vil sikre sammenføyning mellom den okkluderende filmen og barrieren og vil sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.
- Det bandasjerte såret må dekkes med en løs, tett og myk forbinding som holdes på plass med en bandasje.
- Forbindingen må være på i 4 timer.

#### *Fjerning av NexoBrid*

- Fjerning av NexoBrid er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Egnede forebyggende analgetika må administreres minst 15 minutter før NexoBrid påføres.
- Etter 4 timers behandling med NexoBrid, må okklusivforbindingen fjernes med aseptisk teknikk.
- Den klebrige barrieren må fjernes med et sterilt, butt instrument (f.eks. tunge-depressor).
- Den oppløste sårskorpen må fjernes fra såret ved å stryke den bort med et sterilt, butt instrument.

- Såret må tørkes grundig, først med et stort sterilt tørt gasbind eller en serviett, deretter med et sterilt gasbind eller en serviett som har blitt gjennombløtt med steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlede området må gnis til overflaten ser lyserød ut med små blødningspunkter eller til vevet er hvitaktig. Å gni vil ikke fjerne faste uopløste sårskorper av død hud i områder hvor det fortsatt finnes sårskorper av død hud.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning må ligge på i ytterligere 2 timer.

#### *Sårstell etter debridering*

- Det debriderte området må dekkes til umiddelbart med midlertidige eller permanente hudsubstitutter eller forbindinger for å hindre uttørking og/eller dannelse av pseudo-sårskorpe og/eller infeksjon.
- Før et permanent hud-dekke eller en midlertidig hudsubstitutt påføres et nylig enzymatisk debridert område, må en gjennomvåt, våt-til-tørr forbindelse legges på.
- Før graftene eller den primære forbindingen påføres, må den debriderte sengen rengjøres og fornyes ved f.eks. børsting eller skraping slik at forbindingen fester seg.
- Sår som har fullhudsdybde og dype brannsårbør autografteres så raskt som mulig etter debridering med NexoBrid. Det må også vurderes grundig om permanente hud-dekker (f.eks. autografter) bør legges på dype delhudssår etter debridering med NexoBrid.

#### Anbefalinger for sikker håndtering

Hvert hetteglass med NexoBrid gel, eller rekonstituert gel skal kun brukes på én enkelt pasient.

Det er rapportert om at yrkesmessig eksponering for bromelin har ført til sensibilisering. Sensibilisering kan ha forekommet på grunn av inhalering av bromelinpulver. Allergiske reaksjoner overfor bromelin inkluderer anafylaktiske reaksjoner og andre typer umiddelbare reaksjoner med utslag som bronkospasmer, angioødemer, urtikaria og mukosale og gastrointestinale reaksjoner. Når NexoBrid pulver blandes med gelen er korrekt håndtering obligatorisk, inkludert bruk av hansker og verneklær samt vernebriller og kirurgisk munnbind. Pulveret bør ikke inhaleres.

Unngå utilsiktet kontakt med øynene. Ved øyekontakt skal utsatte øyne skylles med rikelige mengder med vann i minst 15 minutter. Ved hudeksponering skylles NexoBrid av med vann.

#### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.