

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NexoBrid 2 g pulver och gel till gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 2 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 2 g/22 g gel).

De proteolytiska enzymerna är en blandning av enzymer extraherade ur stammen från *Ananas comosus* (ananaspantant).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och gel till gel

Pulvret är benvitt till ljusbrunt. Gelet är klart och färglöst.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NexoBrid är avsett för avlägsnande av brännskadad hud (s.k. eschar) hos vuxna med djupa termiska delhuds- och fullhudsbrännskador.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska endast appliceras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal på specialiserade brännskadeavdelningar.

Dosering

2 g pulver i 20 g gel appliceras på en brännskadeyta på 1 % av den totala kroppsytan (TBSA, Total Body Surface Area) på en vuxen, i ett 1,5-3 mm tjockt gellager.

Gelet bör inte appliceras på mer än 15 % av TBSA (se även avsnitt 4.4, Koagulopati).

Gelet ska lämnas i kontakt med brännskadan under 4 timmar. Det finns endast mycket begränsad information om användning av detta läkemedel på områden där eschar kvarstod efter den första applikationen.

En andra och efterföljande applicering rekommenderas inte.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen information om användning på patienter med nedsatt njurfunktion. Dessa patienter ska nogt övervakas.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen information om användning på patienter med nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska nogt övervakas.

Äldre patienter

Erfarenheten hos äldre patienter (>65 år) är begränsad. Ingen dosjustering är nödvändig.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för denna behandling för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Detta läkemedel är inte avsett att användas till patienter under 18 år.

Administreringssätt

Kutan användning.

Före användning måste pulvret blandas med gelet till ett slätt gel. Anvisningar om blandning finns i avsnitt 6.6.

När gelet är blandat ska det appliceras på en ren, keratinfri (befriad från blåsor) och fuktig sårnya.

Varje flaska, gel eller färdigberett gel ska endast användas en gång.

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av gelet, eftersom en sårskorpa som är mättad med läkemedel och läkemedelsrester minskar dess aktivitet, och således dess effekt.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om beredning av NexoBrid gel.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

När detta läkemedelspulver blandas med gelet krävs lämplig hantering, vilket omfattar användning av handskar, skyddskläder, skyddsglasögon och munskydd (se avsnitt 4.4). Pulvret får inte inhaleras, se avsnitt 6.6.

Förberedelse av patient och sårnya

En total sårnya på högst 15 % av TBSA kan behandlas med detta läkemedel (se även avsnitt 4.4, Koagulopati).

- Enzymatisk debridering är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi.
- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
- Såret måste tvättas nogt och det yttliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med gelet och hindrar det därmed från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan gelet appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan minska NexoBrids verkan och försämra dess effekt.
- Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med gelet hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas.

För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med gelet, och eventuell blödning från såret, skall akuta sår såsom lacerationer (rivsår) och escharotomisnitt skyddas med ett lager av steril fet salva eller fettat bandage (t.ex petrolatumgasväv). Detta för att förebygga att ytligt skadad hud blir irriterad genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid eller blod från såret.

- Steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) måste stänkas över brännskadan. Såret måste hållas fuktigt under appliceringen.

Applicering av gelet

- Fukta området som ska behandlas genom att stänka steril koksaltlösning på området som gränsar till den sterila adhesiva barriären med fet salva.
- Inom 15 minuter från beredning måste gelet appliceras lokalt på den fuktade brännskadan i ett 1,5-3 millimeter tjockt lager.
- Såret måste sedan täckas med ett sterilt ocklusivt filmförband som fäster vid det sterila adhesiva barriärmaterial som applicerats enligt anvisningarna ovan (se *Förberedelse av patient och såryta*). Gelet måste fylla hela det ocklusiva förbandet och det är särskilt viktigt att ingen luft lämnas under det ocklusiva förbandet. Genom att varsamt pressa det ocklusiva förbandet mot kontaktytan med den adhesiva barriären säkerställer man att den ocklusiva filmen fäster vid den adhesiva barriären och innesluter gelet på behandlingsområdet.
- Det ocklusiva förbandet måste täckas med ett löst, tjockt, luftigt förband som hålls på plats med en binda.
- Förbandet måste sitta kvar i 4 timmar.

Avlägsnande av gelet

- Avlägsnande av detta läkemedel är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi. Lämpliga förebyggande analgetiska läkemedel måste administreras minst 15 minuter innan gelet appliceras.
- Efter 4 timmars behandling med läkemedlet måste det ocklusiva förbandet tas bort med aseptisk teknik.
- Den adhesiva barriären måste avlägsnas med hjälp av ett sterilt, trubbigt instrument (t. ex. spatel).
- Upplöst eschar måste avlägsnas från såret genom att torka bort den med ett sterilt, trubbigt instrument.
- Såret måste torkas noga, först med en stor steril, torr kompress eller servett, och därefter med en steril kompress eller servett indränkt med steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlade området måste gnuggas tills en rosa yta med blödande punkter eller vitaktig vävnad blir synlig. Gnuggning avlägsnar inte ouplöst eschar i områden där nekrotisk vävnad fortfarande finns kvar.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.

Sårvård efter debridering

- Det debriderade området måste omedelbart täckas med temporär eller permanent hud ersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion.
- Innan ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat måste ett genomfuktat förband som får torka appliceras.
- Innan hudtransplantat eller primärförband appliceras måste sårbedden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning, så förbandet fäster.
- Sår med områden med fullhudsskador och djupa brännskador ska autotransplanteras så fort som möjligt efter debridering med behandlingen. Användning av permanenta hudtransplantat (t.ex. autotransplantat på djupa delhudsskador ska även tas under noggrant övervägande kort efter debridering med behandlingen. Se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot ananas eller papain (se även avsnitt 4.4) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner

Potentialen hos detta läkemedel (en proteinprodukt) att orsaka sensibilisering ska beaktas. Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock (med manifestationer som utslag, erytem, hypotoni, takykardi) har rapporterats hos patienter som genomgår debridering med behandlingen (se avsnitt 4.8). I dessa fall ansågs ett orsakssamband med detta läkemedel vara möjligt, men möjlig allergi mot samtidigt administrerade läkemedel, såsom opiatbaserade analgetiska läkemedel, bör också övervägas.

Allergiska reaktioner mot inhalerad bromelain har rapporterats i litteraturen (inklusive anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara överkänslighetsreaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria, slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner). I en studie som utvärderade mängden luftburna partiklar vid beredning av NexoBrid gel hittades ingen yrkesmässig risk.

Dessutom har en allergisk, fördröjd hudreaktion (keilit) efter långvarig dermal exponering (munskölj), samt misstänkt sensibilisering efter oral exponering och efter upprepad yrkesmässig luftvägs-exponering rapporterats.

Anamnes vad gäller allergier måste kartläggas innan administrering (se avsnitt 4.3 och 6.6).

Hudkontakt

I händelse av hudkontakt ska detta läkemedel sköljas bort med vatten för att minska sannolikheten för hudsensibilisering (se avsnitt 6.6)

Korsallergi

Korsallergi mellan bromelain och papain, liksom med latexproteiner (s.k. latex-fruktsyndrom), bigift och olivträdspollen, har rapporterats i litteraturen.

Smärtlindring

Enzymatisk debridering är ett smärtsamt ingrepp och ska endast utföras efter att lämplig smärtlindring och/eller anestesi har etablerats.

Brännskador som detta läkemedel inte rekommenderas för

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning på:

- penetrerande brännskador där främmande material (t.ex. implantat, pacemakers och shuntar) och/eller vitala strukturer (t.ex. större kärl, ögon) är eller kan bli exponerade under debridering
- kemiska brännskador
- brännskador som är kontaminerade med radioaktiva eller andra farliga ämnen för att minska oförutsägbara reaktioner på produkten och ökad risk för spridning av det farliga ämnet
- brännskador på fötterna hos patienter med diabetes eller ocklusiv kärlsjukdom
- brännskador orsakade av elektricitet.

Brännskador för vilka det finns begränsad eller ingen erfarenhet

Det finns ingen erfarenhet av användning av detta läkemedel på perineala eller genitala brännskador.

Användning till patienter med hjärt-lungsjukdom och lungsjukdom.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med hjärt-lungsjukdom och lungsjukdom, inklusive pulmonellt brännskadetrauma och misstänkt pulmonellt brännskadetrauma.

Brännskador i ansiktet

Det finns rapporter i litteraturen om lyckad användning av detta läkemedel på brännskador i ansiktet. Brännskadespecialister som saknar erfarenhet av att använda detta läkemedel ska inte börja med att använda det på brännskador i ansiktet. Behandlingen måste användas med försiktighet till sådana patienter.

Ögonskydd

Direktkontakt med ögonen måste undvikas. Ögonen måste skyddas noga under behandling av brännskador i ansiktet med hjälp av fet ögonsalva på ögonen och en adhesiv barriär av vaselin runt omkring för att isolera och täcka ögonen med en ocklusiv film.

Vid ögonkontakt ska de exponerade ögonen sköljas rikligt med vatten i minst 15 minuter. Oftalmologisk undersökning rekommenderas före och efter debridering.

Systemisk absorption

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain absorberas systemiskt från brännskadeområdet (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsade farmakokinetiska data från patienter med TBSA på mer än 15 %. Av säkerhetsskäl (se även avsnitt 4.4 Koagulopati) ska detta läkemedel inte appliceras på mer än 15 % av den totala kroppsytan (TBSA).

Förebyggande av sårkomplikationer

Generella riktlinjer för vård av brännskador måste följas vid användning av detta läkemedel. I detta ingår lämplig sår täckning av den exponerade vävnaden (se avsnitt 4.2).

I kliniska studier läts sår med synliga hudrester läka genom spontan epitelialisering. I flera fall inträffande inte adekvat läkning och krävde autotransplantation vid senare tidpunkt, vilket ledde till fördröjning av sårslutning vilket kan vara associerat med ökad risk för sårrelaterade komplikationer. Sår med områden av fullhudsskador och djupa brännskador som inte läker spontant genom epitelbildning inom rimlig tid ska därför autotransplanteras så fort som möjligt efter NexoBrid-debridering (se avsnitt 5.1). Användning av permanent hudtransplantat (t.ex. autotransplantat på djupa delhudsskador kort efter NexoBrid-debridering ska också övervägas noggrant (se även avsnitt 4.2 och 4.8).

På samma sätt som när sår rensats upp kirurgiskt, bör det debriderade området omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion. När ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat (t. ex. autotransplantat) eller temporär hudersättning (t. ex. allotransplantat) är det viktigt att sårbedden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning så förbandet fäster.

Koagulopati

Minskad trombocyttaggregationen och lägre fibrinogenhalter i plasma samt en måttlig förlängning av den partiella tromboplastintiden och protrombintiden har rapporterats i litteraturen som möjliga effekter efter oral administrering av bromelain. Data från *in vitro*- och djurförsök tyder på att bromelain kan främja fibrinolys. Under den kliniska utvecklingen av detta läkemedel observerades inga tecken på ökad blödningstendens eller blödning i det debriderade området.

Behandlingen bör inte användas på patienter med okontrollerade koagulationsrubbningar. Den bör användas med försiktighet på patienter som står på antikoagulationsbehandling eller andra läkemedel

som påverkar koagulationen, samt på patienter med litet trombocytantal och ökad blödningsrisk på grund av andra orsaker, t.ex. magsår eller sepsis. Patienterna bör kontrolleras för eventuella tecken på koagulationsrubbningar och tecken på blödning.

Klinisk övervakning

Utöver rutinövervakning för brännskadepatienter (t. ex. vitala tecken, volym-/vätske-/elektrolytstatus, fullständigt blodräkning, serumalbumin och leverenzymmer) bör patienter som behandlas med detta läkemedel övervakas med avseende på:

- Förhöjd kroppstemperatur
- Tecken på lokala och systemiska inflammatoriska och infektiösa processer.
- Tillstånd som kan utlösas eller förvärras av analgetisk premedicinering (t. ex. magsäcksdilatation, illamående och risk för plötslig kräkning, förstoppning) eller antibiotikaproylax (t. ex. diarré).
- Tecken på lokala eller systemiska allergiska reaktioner.
- Potentiella effekter på hemostasen (se ovan).

Avlägsna alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel innan NexoBrid appliceras

Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas före applicering av detta läkemedel. Kvarvarande antibakteriella läkemedel minskar detta läkemedels verkan genom att försämra dess effekt.

Lämplig hantering, vilket bland annat innebär användning av handskar och skyddskläder samt ögonskydd och munskydd, krävs. Pulvret får inte inhaleras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Läkemedel som påverkar koagulationen

Minskad trombocyttaggregation och lägre fibrinogenhalter i plasma samt en måttlig förlängning av den partiella tromboplastintiden och protrombintiden har rapporterats som möjliga effekter efter oral administrering av bromelain. Data från *in vitro*- och djurförsök tyder på att bromelain kan främja fibrinolys. Försiktighet och övervakning krävs därför vid förskrivning av samtidiga läkemedel som påverkar koagulationen (se även avsnitt 4.4.).

CYP2C8- och CYP 2C9-substrat

När läkemedlet har absorberats är det en hämmare av cytokrom P450 2C8 (CYP2C8) och P450 2C9 (CYP2C9). Detta ska beaktas om detta läkemedel används till patienter som får CYP2C8-substrat (däribland amiodaron, amodiakin, klorokin, fluvastatin, paklitaxel, pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon, sorafenib och torasemid) och CYP2C9-substrat (inklusive ibuprofen, tolbutamid, glipizide, losartan, celecoxib, warfarin och fenytoin).

Lokala antibakteriella läkemedel

Lokalt applicerade antibakteriella läkemedel (t.ex silversulfadiazin eller povidonjod) kan förstärka detta läkemedels effekt (se avsnitt 4.4).

Fluorouracil och vinkristin

Bromelain kan förstärka effekterna av fluorouracil och vinkristin. Patienter ska övervakas avseende ökad toxicitet.

ACE-hämmare

Bromelain kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare, och orsaka större sänkningar i blodtrycket än förväntat. Blodtrycket ska övervakas hos patienter som får ACE-hämmare.

Bensodiazepiner, barbiturater, narkotiska preparat och antidepressiva

Bromelain kan förstärka dåsighet orsakad av vissa läkemedel (t.ex. bensodiazepiner, barbiturater, narkotiska preparat och antidepressiva). Detta ska beaktas vid dosering av sådana läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain i gravida kvinnor.

Djurstudier är otillräckliga för en korrekt bedömning av detta läkemedels potential att påverka embryonal/fetal utveckling (se avsnitt 5.3)

Detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet eftersom det inte har fastställts att det är säkert under graviditet.

Amning

Det okänt om proteolytiska proteiner anrikade med bromelain eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under minst 4 dagar efter att appliceringen av NexoBrid påbörjades.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att bedöma detta läkemedels effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterats oftast vid användning av detta läkemedel är övergående pyrexia/hypertermi och lokal smärta (förekom hos 15,2 % respektive 4,0 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan:

mycket vanliga ($\geq 1/10$),
vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$),
mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$),
sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$),
mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),
ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvenserna av de biverkningar som presenteras nedan speglar användning av detta läkemedel för att avlägsna eschar från djupa delhuds- eller fullhudsskador i en regim med lokal antibakteriell profylax, rekommenderad analgesi samt täckning av sårytan med ett ocklusivt förband för att innesluta Nexibrid på såret under 4 timmar efter applicering av behandlingen.

Infektioner och infestationer

Vanliga: Sårinfektion*

Immunsystemet

Vanliga: Ej allvarliga allergiska reaktioner, såsom hudutslag^a

Ingen känd frekvens: Allvarliga allergiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock^a

Hjärtat

Vanliga: Takykardi*

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Sårkomplikationer*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Pyrexihypertermi*

Vanliga: Lokal smärta*

*se Beskrivning av valda biverkningar nedan.

^ase avsnitt 4.4.

Beskrivning av valda biverkningar

Pyrexihypertermi

I de poolade studierna MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02 där behandlingsområdet rutinmässigt genomfuktades med antibakteriell lösning före och efter applicering av detta läkemedel (se avsnitt 4.2) rapporterades pyrexihypertermi hos 15,2 % av de patienter som behandlades med det och hos 11,3 % hos kontrollpatienterna som behandlades enligt standardvård.

I tidiga studier utan genomfuktning med antibakteriell lösning (studierna MW2001-10-03 och MW2002-04-01) rapporterades hypertermi hos 35,1 % av NexoBrid-behandlade patienter jämfört med 8,6 % av de patienter som behandlades enligt standardvård.

Lokal smärta

I de poolade studierna MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02 där regimen med detta läkemedel inkluderade rekommenderad förebyggande analgesi i enlighet med rutinerna för omfattande förbandsbyte på brännskadepatienter (se avsnitt 4.2) rapporterades smärta hos 4,0 % av de patienter som behandlades med läkemedlet och hos 3,8 % hos kontrollpatienterna som behandlades enligt standardvård.

I tidiga studier där analgesi gavs till patienter som behandlades med läkemedlet på behovsbasis rapporterades smärta hos 23,4 % av patienter som behandlades med läkemedlet och hos 5,7 % av patienterna som behandlades enligt standardvård.

Sårinfektion

I poolade studier med rutinmässig genomfuktning av behandlingsområdet med antibakteriell lösning före och efter applicering av läkemedlet (studierna MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02) var förekomsten av sårinfektion 5,4 % i läkemedelsgruppen och 8,1 % i standardvårdsgruppen.

I poolade studier som genomfördes innan rutinmässig genomfuktning av behandlingsområdet med antibakteriell lösning (studierna MW2001-10-03 och MW2002-04-01) var förekomsten av sårinfektion 7,8 % i läkemedelsgruppen och 0 % i standardvårdsgruppen.

Sårkomplikationer

Rapporterade sårkomplikationer inkluderar följande: Fördjupning av brännskadan, uttorkning av brännskadan, sårruptur, funktionssvikt hos hudtransplantat och lokalt intradermalt hematom.

I poolade fas 2- och 3-studier (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02) med 300 patienter som behandlades med NexoBrid och

195 patienter som fick standardvård rapporterades följande förekomst: sårkomplikationer hos 3 % av de NexoBrid-behandlade patienterna och 1,5 % av patienterna som fick standardvård, funktionssvikt hos hudtransplantat hos 3 % av patienterna som behandlades med NexoBrid och 2,5 % av patienterna som fick standardvård, sårruptur hos 1 % av båda behandlingsgrupperna, samt lokalt intradermalt hematom hos 0,7 % av de NexoBrid-behandlade patienterna respektive ingen av patienterna som fick standardvård.

Takykardi

I poolade fas 2- och 3-studier (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02) upplevde 2,7 % av patienterna takykardi strax efter behandling med NexoBrid. Alternativa orsaker till takykardi (t.ex. den generella brännskadan, ingrepp som orsakar smärta, feber och uttorkning) bör beaktas.

Pediatrisk population

Det finns endast begränsade säkerhetsdata från användning till den pediatriiska populationen. Av dessa data förväntas att den övergripande säkerhetsprofilen hos barn från 4 års ålder och hos ungdomar liknar den hos vuxna. Detta läkemedel är inte indikerat för användning till patienter som är under 18 år (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Behandling med koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain berett i ett pulver:gel-förhållande på 1:5 (0,16 g per g blandat gel) hos patienter med djupa delhuds- eller fullhudsskador inom ramen för en klinisk studie resulterade inte i några signifikanta skillnader vad gäller säkerheten jämfört med behandling med koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain berett i ett pulver:gel-förhållande på 1:10 (0,09 g per 1 g blandad gel).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid sår- och brännskador, proteolytiska enzymer. ATC-kod: D03BA03.

Verkningsmekanism

Blandningen av enzymer i detta läkemedel löser upp eschar. De specifika beståndsdelar som ansvarar för denna effekt har inte identifierats. Huvudbeståndsdelarna är bromelain.

Klinisk effekt och säkerhet

Under den kliniska utvecklingen behandlades totalt 467 patienter med koncentratet med proteolytiska enzymer anrikade med bromelain.

DETECT-studien (MW2010-03-02) – (fas 3b)

Denna studie är en multinationell, bedömarblindad, randomiserad, kontrollerad, trearmad multicenterstudie med syfte att visa att behandling med detta läkemedel är överlägsen kontrollbehandling med gelvehikel (placebo) och behandling enligt standardvård hos inlagda vuxna patienter med delhuds- och/eller fullhudsbrännskador som omfattar >3 % av TBSA och totala

brännskador som omfattar högst 30 % TBSA. Den genomsnittliga procentandelen TBSA som omfattades av målbrännskadan var cirka 6 %.

Analyserna planerades i stadier: den första analysen utfördes i slutet av den akuta fasen (från baslinjen tills det att 3 månader hade gått från att den sista patienten uppnått fullständig sårslutning) och den andra analysen utfördes efter att den sista patienten hade nått uppföljningsbesöket månad 12.

Totalt 175 patienter randomiserades (Intent to treat-kohort) i förhållandet 3:3:1 (läkemedlet:standardvård:gelvehikel), och 169 patienter behandlades. Patienterna i gruppen med behandling enligt standardvård behandlades med kirurgisk och/eller icke-kirurgisk standardvård enligt utredarens omdöme.

Patienternas övergripande demografiska egenskaper och brännskadeegenskaper vid baslinjen var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Åldersintervallet var 18 till 75 år i läkemedelsgruppen, 18 till 72 år i standardvårdsgruppen och 18 till 70 år i gelvehikelgruppen. Sexton patienter ≥ 65 år (9,1 %) ingick i studien, varav 7 (9,3 %) patienter i läkemedelsgruppen, 5 (6,7 %) patienter i standardvårdsgruppen, och 4 (16 %) patienter i gelvehikelgruppen. Genomsnittlig ålder i alla 3 grupper var 41 år, och 65 % av patienterna i läkemedelsgruppen, 79 % i standardvårdsgruppen och 60 % i gelvehikelgruppen (placebo) var män. Målbrännskadan var området som skulle behandlas (avlägsnande av eschar) med NexoBrid, standardvård eller gelvehikel. På patientnivå var den genomsnittliga procentandelen TBSA som omfattades av målbrännskadan 6,28 % hos patienterna i läkemedelsgruppen, 5,91 % i standardvårdsgruppen samt 6,53 % i gelvehikelgruppen (i snitt 1,7 målbrännskador per patient).

Det primära effektmåttet var förekomst av fullständigt (>95 %) avlägsnande av eschar jämfört med gelvehikel. Sekundära effektmått inkluderade tid till fullständigt avlägsnande av eschar, minskning av kirurgisk belastning, och debrideringsrelaterad blodförlust jämfört med standardvård. Tid till fullständig sårslutning och långsiktiga kosmetiska och funktionsmässiga utfall enligt MVSS-skalan (Modified Vancouver Scar Scale) efter 12 månaders uppföljning analyserades som säkerhetsmått.

Förekomst av fullständigt avlägsnande av eschar i DETECT-studien

	NexoBrid (ER/N)	Gelvehikel (ER/N)	P-värde
Förekomst av fullständigt avlägsnande av eschar	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p<0,0001

ER=avlägsnande av eschar

Jämfört med behandling enligt standardvård resulterade läkemedlet i betydande minskningar av förekomsten av kirurgisk escharotomi (tangentiell/mindre/avslitnings-/Versajet- och/eller hudslipningsexcision), tid till fullständigt avlägsnande av eschar samt faktisk blodförlust relaterad till avlägsnande av eschar, såsom visas nedan. Liknande effektivitet för avlägsnande av eschar observerades i den äldre populationen.

Förekomst av kirurgisk excision av eschar, tid till fullständigt avlägsnande av eschar samt blodförlust i DETECT-studien

	NexoBrid (N=75)	Standardvård (N=75)	P-värde
Förekomst av kirurgisk excision (antal patienter)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p<0,0001
Mediantid till fullständigt avlägsnande av eschar	1,0 dagar	3,8 dagar	p<0,0001
Blodförlust relaterad till avlägsnande av eschar ^a	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml	p<0,0001

	NexoBrid (N=75)	Standardvård (N=75)	P-värde
--	----------------------------	--------------------------------	----------------

^a Faktisk blodförlust beräknad med metoden som beskrivs i McCullough 2004:

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

EBV = beräknad blodvolym antas vara 70 cm³/kg*vikt (kg); (Hb_{before}- Hb_{after}) = förändring i Hb under processen för att avlägsna eschar; V_{WB} = volym [ml] helblod som transfunderas under processen; V_{PC} = volym [ml] erythrocytkoncentrat som transfunderas under processen.

Långsiktiga data (12 månader)

Fas 3-studien (DETECT) inkluderade långsiktig uppföljning för att bedöma kosmetiskt utseende och funktion. Vid 12 månader visade ärrbedömning enligt MVSS-skalan (Modified Vancouver Scar Score) jämförbara resultat för läkemedlet, standardvård och gelvehikel, med medelpoäng på 3,70, 5,08 respektive 5,63. Statistisk analys indikerade non inferiority (fördefinierad marginal för icke-underlägsenhet på 1,9 poäng) för behandling med läkemedlet jämfört med standardvård (p<0,0027). Mätvärden för funktion och livskvalitet vid 12 månader var likartade mellan behandlingsgrupperna. Medelpoäng på LEFS-skalan (Lower Extremity Functional Scale) var likartade för läkemedlet och standardvård (och något lägre för gelvehikel). Medelpoäng på QuickDASH-skalan var likartade för standardvård och gelvehikel, och något lägre för läkemedlet. Resultaten vid bedömning av rörelseomfång var likartade för läkemedlet och standardvård, medan en större procentandel av patienterna med onormala poäng för rörelseomfång tillhörde gelvehikelgruppen. Långsiktig livskvalitet enligt EQ-5D VAS-skalan (Visual Analogue Scale) och BSHS-B-skalan (Burn Specific Health Scale-Brief) var likartade mellan behandlingsgrupperna.

Hjärtsäkerhet

I en delstudie av hjärtsäkerhet användes EKG-mätningar från upp till 150 patienter för att utvärdera potentiella effekter av detta läkemedel på EKG-parametrar. Studien visade ingen tydlig effekt av detta läkemedel på hjärtfrekvens, PR-intervall, QRS-duration (depolarisering) eller repolarisering (QTc). Inga nya, kliniskt relevanta morfologiska förändringar på EKG som tydde på en problematisk EKG-signal förekom.

Studien MW2004-02-11 (fas 3)

Detta var en randomiserad, multinationell, öppen, bekräftande multicenterstudie i fas 3 för att utvärdera detta läkemedel jämfört med standardvård på sjukhuspatienter med djup termisk delhuds- eller fullhudsskada på 5-30 % av TBSA men vars samlade brännskador inte täckte mer än 30 % av TBSA. Den genomsnittliga målskadeytan som behandlades i % av TBSA var 5,1 ± 3,5 för detta läkemedel och 5,2 ± 3,4 för standardvård.

Standardvård bestod i primär kirurgisk excision och/eller icke-kirurgisk upprensning med lokalverkande läkemedel för att inducera maceration och autolys av eschar i enlighet med studieställets standardpraxis.

I gruppen som behandlades med detta läkemedel var åldersintervallet 4,4-55,7 år. I gruppen som behandlades enligt standardpraxis var åldersintervallet 5,1-55,7 år.

Effekten på avlägsnande av eschar utvärderades genom bestämning av procentandelen brännskadeyta med kvarvarande skorpa som krävde ytterligare debridering genom excision eller dermabrasion och procentandelen brännskador som krävde kirurgisk upprensning. Effekten på tidpunkten för avlägsnande av eschar utvärderades hos patienter vars eschar avlägsnades med framgång (minst 90 % av skorpan avlägsnad från patientens samtliga brännskador) genom

bestämning av tiden från skadetillfället samt från informerat samtycke till dess att skorpan avlägsnats med framgång.

De två primära effektmåtten för effektanalysen var:

- procentandel djupa delhudsskador som krävde excision eller dermabrasion
- procentandel djupa delhudsskador som autotransplanterades.

Det andra effektmåttet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

Effektdata från denna studie för samtliga åldersgrupper liksom från en subgruppsanalys för barn och ungdomar sammanfattas nedan.

	NexoBrid	Standardvård	p-värde
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	106	88	
% sår som krävde kirurgi	15,1%	62,5%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Djupa delhudsskador med autotransplantation*			
Antal sår	106	88	
% sår som auto-transplanterades	17,9%	34,1%	0,0099
% såryta som auto-transplanterades (genomsnitt ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	163	170	
% sår som krävde kirurgi	24,5%	70,0%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tid till fullständig sårslutning (tid från ICF**)			
Antal patienter ²	70	78	
Dagar till slutning av sista såret (genomsnitt ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tid till avlägsnande av skorpa			
Antal patienter	67	73	
Dagar (genomsnitt± SD) från skadetillfället	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dagar (genomsnitt ± SD) från samtycke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Patienter utan rapport om framgångsrikt avlägsnande av skorpa	7	8	

¹ Mätt vid första behandlingstillfället, om fler än en kirurgisk behandling.

² Alla randomiserade patienter för vilka data om fullständig sårslutning fanns tillgängliga.

*Effektmåttet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

** Informerat samtycke

Långsiktiga data

En icke-interventionell, bedömarblindad multicenterstudie (MW2012-01-02) utvärderade den långsiktiga ärrbildningen och livskvaliteten hos vuxna och barn som deltog i studien MW2004-11-02. Totalt 89 patienter ingick i studien, varav 72 vuxna (>18) och 17 pediatrika patienter. En jämförelse av baslinjeegenskaperna hos patienterna som ingick i MW2012-01-02 och patienter som inte ingick i

studien tydde på att den ingående populationen är representativ för populationen i studien MW-2004-11-02.

Ärbedömning efter 2-5 år enligt MVSS-skalan uppvisade jämförbara utfall för studiegrupperna, med en genomsnittlig totalpoäng på 3,12 för läkemedlet och 3,38 för standardbehandling (p=0,88).

Livskvaliteten för vuxna utvärderades med frågeformuläret SF-36. Medelpoäng för de olika parametrarna var likartade för läkemedelsgruppen och standardvårdsgruppen. Den övergripande poängen för den fysiska delen (51,1 respektive 51,3) och den övergripande poängen för den mentala delen (51,8 respektive 49,1) var jämförbara mellan läkemedelsgruppen och standardvårdsgruppen.

Pediatrik population

Effektdata från studien MW2004-11-02 från en subgruppsanalys för barn och ungdomar sammanfattas nedan. Tillgängliga data är begränsade och detta läkemedel ska inte användas till patienter under 18 år.

	NexoBrid	Standardvård	p-värde
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	23	22	
% sår som krävde kirurgi	21,7%	68,2%	0,0017
% såryta som exciderades eller dermabradades ¹ (genomsnitt ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Djupa delhudsskador med autotransplantation*			
Antal sår	23	22	
% sår som auto-transplanterades	21,7%	31,8%	0,4447
% såryta som auto-transplanterades (genomsnitt ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	29	41	
% sår som krävde kirurgi	20,7%	78%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabradades ¹ (genomsnitt ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Tid till fullständig sårslutning (tid från ICF**)			
Antal patienter ²	14	15	
Dagar till slutning av sista såret (genomsnitt ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tid till avlägsnande av skorpa			
Antal patienter	14	15	
Dagar (genomsnitt± SD) från skadetillfället	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dagar (genomsnitt ± SD) från samtycke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Patienter utan rapport om framgångsrikt avlägsnande av skorpa	0	1	

¹ Mätt vid första behandlingstillfället, om fler än en kirurgisk behandling.

² Alla randomiserade patienter för vilka data om fullständig sårslutning fanns tillgängliga.

*Effektmåttet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

** Informerat samtycke.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för detta läkemedel för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av brännskador på yttre kroppsyta (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Poolade fas 3-studier (studierna MW2010-03-02 och MW2004-02-11)

Analys av sårslutningsdata

I studien DETECT (MW2010-03-02) var uppmätt genomsnittstid till fullständig sårslutning 29,35 dagar [SD 19,33] och 27,77 dagar [SD 19,83] för läkemedelsbehandlingsgruppen respektive standardvårdsgruppen (uppskattad mediantid: 27 dagar för läkemedlet och 28 dagar för standardvård). Icke-underlägsenhet (marginal på 7 dagar för icke-underlägsenhet) för NexoBrid-behandlingsgruppen jämfört med standardvårdsgruppen fastslogs ($p=0,0003$).

Resultaten från poolade sårslutningsdata från båda fas 3-studierna påvisade icke-underlägsenhet för läkemedlet jämfört med standardvård, baserat på 7 dagars marginal för icke-underlägsenhet. Baserat på poolade data från DETECT-studien och studien MW2004-02-11 var tid till fullständig sårslutning något längre i läkemedelsgruppen än i standardvårdsgruppen när verkliga data användes för beräkningen (medeltal 31,7 dagar för läkemedlet jämfört med 29,8 dagar för standardvård) eller när Kaplan-Meiermetoden användes för uppskattning (mediantal 30,0 dagar jämfört med 25,0 dagar). Tid till fullständig sårslutning var mindre än 7 dagar längre med detta läkemedel än med standardvård (p för icke-underlägsenhet=0,0006).

Allvarliga biverkningar

Poolad analys från fas 3-studier (studierna MW2010-03-02 och MW2004-02-11) visade att procentandelen patienter som upplevde allvarliga behandlingsutlösta biverkningar var likartade (<2 % skillnad) för läkemedelsgruppen (8,5 %; 15/177) och standardvårdsgruppen (6,7 %; 10/149).

Allvarliga behandlingsutlösta biverkningar rapporterades oftast för organsystemet Infektioner och infestationer i både läkemedelsgruppen (2,8 %) och standardvårdsgruppen (2,7 %).

Endast 2 händelser inträffade hos fler än 1 patient (sepsis uppstod hos 3 patienter i läkemedelsgruppen och 1 patient i standardvårdsgruppen, bakteriell sårinfektion uppstod hos 2 patienter i läkemedelsgruppen och sårinfektion uppstod hos en patient i standardvårdsgruppen).

Biverkningar relaterade till sepsis och bakteremi (allvarliga och icke allvarliga) rapporterades med likartad frekvens i läkemedelsgruppen och standardvårdsgruppen: 2,8 % i läkemedelsgruppen och 2 % i standardvårdsgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Explorativa farmakokinetiska analyser utfördes på en subgrupp av NexoBrid-patienter som deltog i studien MW2008-09-03 och MW2010-03-02 (DETECT) med användning av samma bioanalytiska metod. Analyserna utfördes på NexoBrid-koncentrationer i serum mot tid och antal behandlingsapplikationer.

Efter lokal administrering av detta läkemedel observerades tecken på systemisk serumexponering hos alla patienter. I allmänhet verkar det absorberas snabbt, med ett medianvärde för T_{max} på 4,0 timmar (behandlingsapplikationens duration). NexoBrid-exponering observerades med mätbara serumkoncentrationer i 48 timmar efter dosadministrering. Vid utvärdering hade majoriteten av patienterna inga mätbara koncentrationer efter 72 timmar.

Exponeringsresultaten från studierna MW2008-09-03 och MW2010-03-02 anges i tabellen nedan. Inte alla patienterna uppvisade värden på över 4 timmar, således täcker värdena för AUC_{last} för vissa patienter bara 4 timmars exponering, att jämföra med 48 timmars exponering för andra patienter. I båda farmakokinetikstudierna sågs ett statistiskt signifikant samband mellan C_{max} och AUC_{0-4} för serum och dos eller % TBSA, vilket tyder på en dos-/behandlingsområdesberoende ökning av exponeringen. Djupet på det läkemedelsbehandlade såret hade försumbar effekt på systemisk exponering.

Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar* uppmätta hos alla patienter från studierna MW2008-09-03 och MW2010-03-02

Studie-ID	N	T _{max} Median (intervall) (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /Dos (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /Dos (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{last} /Dos (h*ng/ml/g)
Studien MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50-4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1 930 ± 648 ^a	103 ± 48,8 ^a	2 760 ± 2 870	149 ± 147
Studien MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50-12)	200 ± 184 (Min=30,7) (Max=830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

*Värden rapporteras som medelvärde ± SD, med undantag för T_{max}, som rapporteras som Median (Min-Max).

AUC_{last} = arean under kurvan fram till den sista mätbara tidpunkten, AUC₀₋₄ = arean under kurvan koncentration-tid från tidpunkt noll till tidpunkt 4h, C_{max} = maximal observerad koncentration, T_{max} = tidpunkt då maximal koncentration observerades

Distribution

Enligt en rapport i litteraturen binder cirka 50 % av bromelainet i plasma till de humana plasmaproteashämmarna α₂-makroglobulin och α₁-antikymotrypsin.

Eliminering

Genomsnittlig elimineringshalvtid varierade mellan 12 och 17 timmar, vilket främjar den minskade förekomsten av detta läkemedel i serum 72 timmar efter behandling.

Pediatrik population

Farmakokinetiska parametrar och absorptionens omfattning har inte studerats hos barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Detta läkemedel orsakade inte betydande irritation vid applicering på intakt hud hos minigris men orsakade svår irritation och smärta vid applicering på skadad (skrapad) hud.

En enstaka intravenös infusion av en lösning beredd av NexoBrid pulver till minigris tolererades väl vid dosnivåer upp till 12 mg/kg (vilket gav plasmakoncentrationer 2,5 gånger högre än plasmakoncentrationer hos människa efter applicering av den kliniskt föreslagna dosen på 15 % av TBSA) men var vid högre doser öppet toxisk och orsakade blödning i flera vävnader. Upprepade intravenösa injektioner av doser upp till 12 mg/kg var tredje dag till minigris tolererades väl vid de första tre injektionerna men allvarliga kliniska tecken på toxicitet (t.ex. blödning i ett flertal organ) observerades vid de efterföljande tre injektionerna. Sådana effekter kan fortfarande ses efter återhämningsperioden på 2 veckor.

I studier av embryonal/fetal utveckling på råtta och kanin framkallade intravenöst administrerat läkemedel inga tecken på indirekt eller direkt toxicitet hos embryot/fostret under utveckling. De maternella exponeringsnivåerna var dock betydligt lägre än den maximala exponering som rapporterats i klinisk miljö (10-500 gånger lägre än humant AUC, 3-50 gånger lägre än humant C_{max}). Eftersom detta läkemedel tolererades dåligt hos moderdjuren anses dessa studier inte vara relevanta för bedömning av risken för människa. NexoBrid uppvisade ingen gentoxisk aktivitet vid undersökning i standarduppsättningen av studier *in vitro* och *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Ammoniumsulfat

Ättiksyra

Gel

Carbomer 980
Vattenfritt dinatriumfosfat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Av mikrobiologiska skäl och med tanke på att produktens enzymaktivitet minskar fortlöpande efter beredning, bör den färdigblandade produkten användas omedelbart efter beredning (inom 15 minuter).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Förvaras upprätt så att gelet ligger kvar på flaskans botten och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 g pulver i en flaska (typ II-glas) förseglad med en gummipropp (brombutyl) täckt med ett lock (aluminium) och 20 g gel i en flaska (borosilikatglas av typ I), förseglad med en gummipropp och täckt med ett skruvlock (manipulationssäker polypropylen).

Förpackningsstorlek: 1 flaska med pulver och 1 flaska med gel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det finns rapporter om att yrkesmässig exponering för bromelain leder till sensibilisering. Sensibilisering har förekommit till följd av inhalation av bromelainpulver. Allergiska reaktioner mot bromelain inkluderar anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara reaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria och slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner. Varsam hantering krävs när detta läkemedelspulver blandas med gelet. Handskar och skyddskläder, skyddsglasögon och munskydd måste användas (se avsnitt 4.4). Pulvret ska inte inhaleras, se avsnitt 4.2.

Oavsiktlig ögonkontakt måste undvikas. Vid ögonkontakt måste de exponerade ögonen sköljas med rikligt med vatten i minst 15 minuter. Vid hudkontakt måste detta läkemedel sköljas bort med vatten.

Beredning av gel (pulver blandas med gel)

- Detta pulver och -gel är sterila. Aseptisk teknik måste användas när pulver blandas med gelet.
- Flaskan med pulver måste öppnas genom att varsamt dra av aluminiumlocket och ta bort gummiproppen.
- När gelflaskan öppnas måste du kontrollera att den manipulationssäkra ringen skiljs från flaskans lock. Om den manipulationssäkra ringen redan hade skiljts från locket måste gelflaskan kastas och en annan, ny gelflaska öppnas.
- Pulvret överförs sedan till gelflaskan.

- Pulver och gel måste blandas noga till dess att en slät, svagt ljusbrun till brun blandning erhålls. Detta kräver vanligen att pulver och gel blandas i 1 till 2 minuter.
- Gelet ska beredas vid patientsängen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 December 2012

Datum för det senaste förnyandet: 12 August 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.emea.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NexoBrid 5 g pulver och gel till gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 5 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 5 g/55 g gel).

De proteolytiska enzymerna är en blandning av enzymer extraherade ur stammen från *Ananas comosus* (ananasplantan).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och gel till gel

Pulvret är benvitt till ljusbrunt. Gelet är klart och färglöst.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NexoBrid är avsett för avlägsnande av brännskadad hud (s.k. eschar) hos vuxna med djupa termiska delhuds- och fullhudsbrännskador.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska endast appliceras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal på specialiserade brännskadeavdelningar.

Dosering

5 g pulver i 50 g gel appliceras på en brännskadeyta på 2,5 % av den totala kroppsytan (TBSA, Total Body Surface Area) på en vuxen, i ett 1,5-3 mm tjockt gellager.

Gelet bör inte appliceras på mer än 15 % av TBSA (se även avsnitt 4.4, Koagulopati).

Gelet ska lämnas i kontakt med brännskadan under 4 timmar. Det finns endast mycket begränsad information om användning av detta läkemedel på områden där eschar kvarstod efter den första applikationen.

En andra och efterföljande applicering rekommenderas inte.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen information om användning på patienter med nedsatt njurfunktion. Dessa patienter ska noga övervakas.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen information om användning på patienter med nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska noga övervakas.

Äldre patienter

Erfarenheten hos äldre patienter (>65 år) är begränsad. Ingen dosjustering är nödvändig.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för denna behandling för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Detta läkemedel är inte avsett att användas till patienter under 18 år.

Administreringssätt

Kutan användning.

Före användning måste pulvret blandas med gelet till ett slätt gel. Anvisningar om blandning finns i avsnitt 6.6.

När gelet är blandat ska det appliceras på en ren, keratinfri (befriad från blåsor) och fuktig såryta.

Varje flaska, gel eller färdigberett gel ska endast användas en gång.

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av gelet, eftersom en sårskorpa som är mättad med läkemedel och läkemedelsrester minskar dess aktivitet, och således dess effekt.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om beredning av NexoBrid gel.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

När detta läkemedelspulver blandas med gelet krävs lämplig hantering, vilket omfattar användning av handskar, skyddskläder, skyddsglasögon och munskydd (se avsnitt 4.4). Pulvret får inte inhaleras, se avsnitt 6.6.

Förberedelse av patient och såryta

En total såryta på högst 15 % av TBSA kan behandlas med detta läkemedel (se även avsnitt 4.4, Koagulopati).

- Enzymatisk debridering är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi.
- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
- Såret måste tvättas noga och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med gelet och hindrar det därmed från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan gelet appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan minska NexoBrids verkan och försämra dess effekt.
- Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med gelet hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas. För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med gelet, och eventuell blödning från såret, skall akuta sår såsom lacerationer (rivsår) och escharotomisnitt skyddas med ett lager av steril fet salva eller fettat bandage (t.ex petrolatumgasväv). Detta för

att förebygga att ytligt skadad hud blir irriterad genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid eller blod från såret.

- Steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) måste stänkas över brännskadan. Såret måste hållas fuktigt under appliceringen.

Applicering av gelet

- Fukta området som ska behandlas genom att stänka steril koksaltlösning på området som gränsar till den sterila adhesiva barriären med fet salva.
- Inom 15 minuter från beredning måste gelet appliceras lokalt på den fuktade brännskadan i ett 1,5-3 millimeter tjock lager.
- Såret måste sedan täckas med ett sterilt ocklusivt filmförband som fäster vid det sterila adhesiva barriärmaterial som applicerats enligt anvisningarna ovan (se *Förberedelse av patient och sårnya*). Gelet måste fylla hela det ocklusiva förbandet och det är särskilt viktigt att ingen luft lämnas under det ocklusiva förbandet. Genom att varsamt pressa det ocklusiva förbandet mot kontaktytan med den adhesiva barriären säkerställer man att den ocklusiva filmen fäster vid den adhesiva barriären och innesluter gelet på behandlingsområdet.
- Det ocklusiva förbandet måste täckas med ett löst, tjockt, luftigt förband som hålls på plats med en binda.
- Förbandet måste sitta kvar i 4 timmar.

Avlägsnande av gelet

- Avlägsnande av detta läkemedel är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi. Lämpliga förebyggande analgetiska läkemedel måste administreras minst 15 minuter innan gelet appliceras.
- Efter 4 timmars behandling med läkemedlet måste det ocklusiva förbandet tas bort med aseptisk teknik.
- Den adhesiva barriären måste avlägsnas med hjälp av ett sterilt, trubbigt instrument (t. ex. spatel).
- Upplöst eschar måste avlägsnas från såret genom att torka bort den med ett sterilt, trubbigt instrument.
- Såret måste torkas noga, först med en stor steril, torr kompress eller servett, och därefter med en steril kompress eller servett indränkt med steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlade området måste gnuggas tills en rosa yta med blödande punkter eller vitaktig vävnad blir synlig. Gnuggning avlägsnar inte ouplöst eschar i områden där nekrotisk vävnad fortfarande finns kvar.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.

Sårvård efter debridering

- Det debriderade området måste omedelbart täckas med temporär eller permanent hud ersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion.
- Innan ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat måste ett genomfuktat förband som får torka appliceras.
- Innan hudtransplantat eller primärförband appliceras måste sårbädden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning, så förbandet fäster.
- Sår med områden med fullhudsskador och djupa brännskador ska autotransplanteras så fort som möjligt efter debridering med behandlingen. Användning av permanenta hudtransplantat (t.ex. autotransplantat på djupa delhudsskador ska även tas under noggrant övervägande kort efter debridering med behandlingen.

Se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot ananas eller papain (se även avsnitt 4.4) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner

Potentialen hos detta läkemedel (en proteinprodukt) att orsaka sensibilisering ska beaktas. Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock (med manifestationer som utslag, erytem, hypotoni, takykardi) har rapporterats hos patienter som genomgår debridering med behandlingen (se avsnitt 4.8). I dessa fall ansågs ett orsakssamband med detta läkemedel vara möjligt, men möjlig allergi mot samtidigt administrerade läkemedel, såsom opiatbaserade analgetiska läkemedel, bör också övervägas.

Allergiska reaktioner mot inhalerad bromelain har rapporterats i litteraturen (inklusive anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara överkänslighetsreaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria, slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner). I en studie som utvärderade mängden luftburna partiklar vid beredning av NexoBrid gel hittades ingen yrkesmässig risk.

Dessutom har en allergisk, fördröjd hudreaktion (keilit) efter långvarig dermal exponering (munskölj), samt misstänkt sensibilisering efter oral exponering och efter upprepad yrkesmässig luftvägs-exponering rapporterats.

Anamnes vad gäller allergier måste kartläggas innan administrering (se avsnitt 4.3 och 6.6).

Hudkontakt

I händelse av hudkontakt ska detta läkemedel sköljas bort med vatten för att minska sannolikheten för hudsensibilisering (se avsnitt 6.6)

Korsallergi

Korsallergi mellan bromelain och papain, liksom med latexproteiner (s.k. latex-fruktsyndrom), bigift och olivträdspollen, har rapporterats i litteraturen.

Smärtlindring

Enzymatisk debridering är ett smärtsamt ingrepp och ska endast utföras efter att lämplig smärtlindring och/eller anestesi har etablerats.

Brännskador som detta läkemedel inte rekommenderas för

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning på:

- penetrerande brännskador där främmande material (t.ex. implantat, pacemakers och shuntar) och/eller vitala strukturer (t.ex. större kärl, ögon) är eller kan bli exponerade under debridering
- kemiska brännskador
- brännskador som är kontaminerade med radioaktiva eller andra farliga ämnen för att minska oförutsägbara reaktioner på produkten och ökad risk för spridning av det farliga ämnet
- brännskador på fötterna hos patienter med diabetes eller ocklusiv kärlsjukdom
- brännskador orsakade av elektricitet.

Brännskador för vilka det finns begränsad eller ingen erfarenhet

Det finns ingen erfarenhet av användning av NexoBrid på perineala eller genitaled brännskador.

Användning till patienter med hjärt-lungsjukdom och lungsjukdom.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med hjärt-lungsjukdom och lungsjukdom, inklusive pulmonellt brännskade trauma och misstänkt pulmonellt brännskade trauma.

Brännskador i ansiktet

Det finns rapporter i litteraturen om lyckad användning av detta läkemedel på brännskador i ansiktet. Brännskadespecialister som saknar erfarenhet av att använda detta läkemedel ska inte börja med att använda det på brännskador i ansiktet. Behandlingen måste användas med försiktighet till sådana patienter.

Ögonskydd

Direktkontakt med ögonen måste undvikas. Ögonen måste skyddas noga under behandling av brännskador i ansiktet med hjälp av fet ögonsalva på ögonen och en adhesiv barriär av vaselin runt omkring för att isolera och täcka ögonen med en ocklusiv film.

Vid ögonkontakt ska de exponerade ögonen sköljas rikligt med vatten i minst 15 minuter. Oftalmologisk undersökning rekommenderas före och efter debridering.

Systemisk absorption

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain absorberas systemiskt från brännskadeområdet (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsade farmakokinetiska data från patienter med TBSA på mer än 15 %. Av säkerhetsskäl (se även avsnitt 4.4 Koagulopati) ska detta läkemedel inte appliceras på mer än 15 % av den totala kroppsytan (TBSA).

Förebyggande av sårkomplikationer

Generella riktlinjer för vård av brännskador måste följas vid användning av detta läkemedel. I detta ingår lämplig sårtäckning av den exponerade vävnaden (se avsnitt 4.2).

I kliniska studier läts sår med synliga hudrester läka genom spontan epitelialisering. I flera fall inträffande inte adekvat läkning och krävde autotransplantation vid senare tidpunkt, vilket ledde till fördröjning av sårslutning vilket kan vara associerat med ökad risk för sårrelaterade komplikationer. Sår med områden av fullhudsskador och djupa brännskador som inte läker spontant genom epitelbildning inom rimlig tid ska därför autotransplanteras så fort som möjligt efter NexoBrid-debridering (se avsnitt 5.1). Användning av permanent hudtransplantat (t.ex. autotransplantat på djupa delhudsskador kort efter NexoBrid-debridering ska också övervägas noggrant (se även avsnitt 4.2 och 4.8).

På samma sätt som när sår rensats upp kirurgiskt, bör det debriderade området omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion. När ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat (t. ex. autotransplantat) eller temporär hudersättning (t. ex. allotransplantat) är det viktigt att sårbedden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning så förbandet fäster.

Koagulopati

Minskad trombocyttaggregationen och lägre fibrinogenhalter i plasma samt en måttlig förlängning av den partiella tromboplastintiden och protrombintiden har rapporterats i litteraturen som möjliga effekter efter oral administrering av bromelain. Data från *in vitro*- och djurförsök tyder på att bromelain kan främja fibrinolys. Under den kliniska utvecklingen av detta läkemedel observerades inga tecken på ökad blödningstendens eller blödning i det debriderade området.

Behandlingen bör inte användas på patienter med okontrollerade koagulationsrubbningar. Den bör användas med försiktighet på patienter som står på antikoagulationsbehandling eller andra läkemedel

som påverkar koagulationen, samt på patienter med litet trombocytantal och ökad blödningsrisk på grund av andra orsaker, t.ex. magsår eller sepsis.
Patienterna bör kontrolleras för eventuella tecken på koagulationsrubbningar och tecken på blödning.

Klinisk övervakning

Utöver rutinövervakning för brännskadepatienter (t. ex. vitala tecken, volym-/vätske-/elektrolytstatus, fullständigt blodräkning, serumalbumin och leverenzymmer) bör patienter som behandlas med detta läkemedel övervakas med avseende på:

- Förhöjd kroppstemperatur
- Tecken på lokala och systemiska inflammatoriska och infektiösa processer.
- Tillstånd som kan utlösas eller förvärras av analgetisk premedicinering (t. ex. magsäcksdilatation, illamående och risk för plötslig kräkning, förstoppning) eller antibiotikaproylax (t. ex. diarré).
- Tecken på lokala eller systemiska allergiska reaktioner.
- Potentiella effekter på hemostasen (se ovan).

Avlägsna alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel innan NexoBrid appliceras

Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas före applicering av detta läkemedel. Kvarvarande antibakteriella läkemedel minskar detta läkemedels verkan genom att försämra dess effekt.

Lämplig hantering, vilket bland annat innebär användning av handskar och skyddskläder samt ögonskydd och munskydd, krävs. Pulvret får inte inhaleras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Läkemedel som påverkar koagulationen

Minskad trombocyttaggregation och lägre fibrinogenhalter i plasma samt en måttlig förlängning av den partiella tromboplastintiden och protrombintiden har rapporterats som möjliga effekter efter oral administrering av bromelain. Data från *in vitro*- och djurförsök tyder på att bromelain kan främja fibrinolys. Försiktighet och övervakning krävs därför vid förskrivning av samtidiga läkemedel som påverkar koagulationen (se även avsnitt 4.4.).

CYP2C8- och CYP 2C9-substrat

När läkemedlet har absorberats är det en hämmare av cytokrom P 450 2C8 (CYP2C8) och P450 2C9 (CYP2C9). Detta ska beaktas om detta läkemedel används till patienter som får CYP2C8-substrat (däribland amiodaron, amodiakin, klorokin, fluvastatin, paklitaxel, pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon, sorafenib och torasemid) och CYP2C9-substrat (inklusive ibuprofen, tolbutamid, glipizide, losartan, celecoxib, warfarin och fenytoin).

Lokala antibakteriella läkemedel

Lokalt applicerade antibakteriella läkemedel (t.ex silversulfadiazin eller povidonjod) kan förstärka detta läkemedels effekt (se avsnitt 4.4).

Fluorouracil och vinkristin

Bromelain kan förstärka effekterna av fluorouracil och vinkristin. Patienter ska övervakas avseende ökad toxicitet.

ACE-hämmare

Bromelain kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare, och orsaka större sänkningar i blodtrycket än förväntat. Blodtrycket ska övervakas hos patienter som får ACE-hämmare.

Bensodiazepiner, barbiturater, narkotiska preparat och antidepressiva

Bromelain kan förstärka dåsighet orsakad av vissa läkemedel (t.ex. bensodiazepiner, barbiturater, narkotiska preparat och antidepressiva). Detta ska beaktas vid dosering av sådana läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain i gravida kvinnor.

Djurstudier är otillräckliga för en korrekt bedömning av detta läkemedels potential att påverka embryonal/fetal utveckling (se avsnitt 5.3)

Detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet eftersom det inte har fastställts att det är säkert under graviditet.

Amning

Det okänt om proteolytiska proteiner anrikade med bromelain eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under minst 4 dagar efter att appliceringen av NexoBrid påbörjades.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att bedöma detta läkemedels effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterats oftast vid användning av detta läkemedel är övergående pyrexia/hypertermi och lokal smärta (förekom hos 15,2 % respektive 4,0 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan:

mycket vanliga ($\geq 1/10$),
vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$),
mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$),
sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$),
nycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),
ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvenserna av de biverkningar som presenteras nedan speglar användning av detta läkemedel för att avlägsna eschar från djupa delhuds- eller fullhudsskador i en regim med lokal antibakteriell profylax, rekommenderad analgesi samt täckning av sårytan med ett ocklusivt förband för att innesluta Nexibrid på såret under 4 timmar efter applicering av behandlingen.

Infektioner och infestationer

Vanliga: Sårinfektion*

Immunsystemet

Vanliga: Ej allvarliga allergiska reaktioner, såsom hudutslag^a

Ingen känd frekvens: Allvarliga allergiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock^a

Hjärtat

Vanliga: Takykardi*

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Sårkomplikationer*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Pyrexihypertermi*

Vanliga: Lokal smärta*

*se Beskrivning av valda biverkningar nedan.

^ase avsnitt 4.4.

Beskrivning av valda biverkningar

Pyrexihypertermi

I de poolade studierna MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02 där behandlingsområdet rutinmässigt genomfuktades med antibakteriell lösning före och efter applicering av detta läkemedel (se avsnitt 4.2) rapporterades pyrexihypertermi hos 15,2 % av de patienter som behandlades med det och hos 11,3 % hos kontrollpatienterna som behandlades enligt standardvård.

I tidiga studier utan genomfuktning med antibakteriell lösning (studierna MW2001-10-03 och MW2002-04-01) rapporterades hypertermi hos 35,1 % av NexoBrid-behandlade patienter jämfört med 8,6 % av de patienter som behandlades enligt standardvård.

Lokal smärta

I de poolade studierna MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02 där regimen med detta läkemedel inkluderade rekommenderad förebyggande analgesi i enlighet med rutinerna för omfattande förbandsbyte på brännskadepatienter (se avsnitt 4.2) rapporterades smärta hos 4,0 % av de patienter som behandlades med läkemedlet och hos 3,8 % hos kontrollpatienterna som behandlades enligt standardvård.

I tidiga studier där analgesi gavs till patienter som behandlades med läkemedlet på behovsbasis rapporterades smärta hos 23,4 % av patienter som behandlades med läkemedlet och hos 5,7 % av patienterna som behandlades enligt standardvård

Sårinfektion

I poolade studier med rutinmässig genomfuktning av behandlingsområdet med antibakteriell lösning före och efter applicering av läkemedlet (studierna MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02) var förekomsten av sårinfektion 5,4 % i läkemedelsgruppen och 8,1 % i standardvårdsgruppen.

I poolade studier som genomfördes innan rutinmässig genomfuktning av behandlingsområdet med antibakteriell lösning (studierna MW2001-10-03 och MW2002-04-01) var förekomsten av sårinfektion 7,8 % i läkemedelsgruppen och 0 % i standardvårdsgruppen.

Sårkomplikationer

Rapporterade sårkomplikationer inkluderar följande: Fördjupning av brännskadan, uttorkning av brännskadan, sårruptur, funktionssvikt hos hudtransplantat och lokalt intradermalt hematom.

I poolade fas 2- och 3-studier (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02) med 300 patienter som behandlades med NexoBrid och

195 patienter som fick standardvård rapporterades följande förekomst: sårkomplikationer hos 3 % av de NexoBrid-behandlade patienterna och 1,5 % av patienterna som fick standardvård, funktionssvikt hos hudtransplantat hos 3 % av patienterna som behandlades med NexoBrid och 2,5 % av patienterna som fick standardvård, sårruptur hos 1 % av båda behandlingsgrupperna, samt lokalt intradermalt hematom hos 0,7 % av de NexoBrid-behandlade patienterna respektive ingen av patienterna som fick standardvård.

Takykardi

I poolade fas 2- och 3-studier (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 och MW2010-03-02) upplevde 2,7 % av patienterna takykardi strax efter behandling med NexoBrid. Alternativa orsaker till takykardi (t.ex. den generella brännskadan, ingrepp som orsakar smärta, feber och uttorkning) bör beaktas.

Pediatrisk population

Det finns endast begränsade säkerhetsdata från användning till den pediatrika populationen. Av dessa data förväntas att den övergripande säkerhetsprofilen hos barn från 4 års ålder och hos ungdomar liknar den hos vuxna. Detta läkemedel är inte indikerat för användning till patienter som är under 18 år (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Behandling med koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain berett i ett pulver:gel-förhållande på 1:5 (0,16 g per g blandat gel) hos patienter med djupa delhuds- eller fullhudsskador inom ramen för en klinisk studie resulterade inte i några signifikanta skillnader vad gäller säkerheten jämfört med behandling med koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain berett i ett pulver:gel-förhållande på 1:10 (0,09 g per 1 g blandad gel).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid sår- och brännskador, proteolytiska enzymer. ATC-kod: D03BA03.

Verkningsmekanism

Blandningen av enzymer i detta läkemedel löser upp eschar. De specifika beståndsdelar som ansvarar för denna effekt har inte identifierats. Huvudbeståndsdelarna är bromelain.

Klinisk effekt och säkerhet

Under den kliniska utvecklingen behandlades totalt 467 patienter med koncentratet med proteolytiska enzymer anrikade med bromelain.

DETECT-studien (MW2010-03-02) - (fas 3b)

Denna studie är en multinationell, bedömarblindad, randomiserad, kontrollerad, trearmad multicenterstudie med syfte att visa att behandling med detta läkemedel är överlägsen kontrollbehandling med gelvehikel (placebo) och behandling enligt standardvård hos inlagda vuxna patienter med delhuds- och/eller fullhudsbrännskador som omfattar >3 % av TBSA och totala

brännskador som omfattar högst 30 % TBSA. Den genomsnittliga procentandelen TBSA som omfattades av målbrännskadan var cirka 6 %.

Analyserna planerades i stadier: den första analysen utfördes i slutet av den akuta fasen (från baslinjen tills det att 3 månader hade gått från att den sista patienten uppnått fullständig sårslutning) och den andra analysen utfördes efter att den sista patienten hade nått uppföljningsbesöket månad 12.

Totalt 175 patienter randomiserades (Intent to treat-kohort) i förhållandet 3:3:1 (läkemedlet:standardvård:gelvehikel), och 169 patienter behandlades. Patienterna i gruppen med behandling enligt standardvård behandlades med kirurgisk och/eller icke-kirurgisk standardvård enligt utredarens omdöme.

Patienternas övergripande demografiska egenskaper och brännskadeegenskaper vid baslinjen var jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Åldersintervallet var 18 till 75 år i läkemedelsgruppen, 18 till 72 år i standardvårdsgruppen och 18 till 70 år i gelvehikelgruppen. Sexton patienter ≥ 65 år (9,1 %) ingick i studien, varav 7 (9,3 %) patienter i läkemedelsgruppen, 5 (6,7 %) patienter i standardvårdsgruppen, och 4 (16 %) patienter i gelvehikelgruppen. Genomsnittlig ålder i alla 3 grupper var 41 år, och 65 % av patienterna i läkemedelsgruppen, 79 % i standardvårdsgruppen och 60 % i gelvehikelgruppen (placebo) var män. Målbrännskadan var området som skulle behandlas (avlägsnande av eschar) med NexoBrid, standardvård eller gelvehikel. På patientnivå var den genomsnittliga procentandelen TBSA som omfattades av målbrännskadan 6,28 % hos patienterna i läkemedelsgruppen, 5,91 % i standardvårdsgruppen samt 6,53 % i gelvehikelgruppen (i snitt 1,7 målbrännskador per patient).

Det primära effektmåttet var förekomst av fullständigt (>95 %) avlägsnande av eschar jämfört med gelvehikel. Sekundära effektmått inkluderade tid till fullständigt avlägsnande av eschar, minskning av kirurgisk belastning, och debrideringsrelaterad blodförlust jämfört med standardvård. Tid till fullständig sårslutning och långsiktiga kosmetiska och funktionsmässiga utfall enligt MVSS-skalan (Modified Vancouver Scar Scale) efter 12 månaders uppföljning analyserades som säkerhetsmått.

Förekomst av fullständigt avlägsnande av eschar i DETECT-studien

	NexoBrid (ER/N)	Gelvehikel (ER/N)	P-värde
Förekomst av fullständigt avlägsnande av eschar	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p<0,0001

ER=avlägsnande av eschar

Jämfört med behandling enligt standardvård resulterade läkemedlet i betydande minskningar av förekomsten av kirurgisk escharotomi (tangentiell/mindre/avslitnings-/Versajet- och/eller hudslipningsexcision), tid till fullständigt avlägsnande av eschar samt faktisk blodförlust relaterad till avlägsnande av eschar, såsom visas nedan. Liknande effektivitet för avlägsnande av eschar observerades i den äldre populationen.

Förekomst av kirurgisk excision av eschar, tid till fullständigt avlägsnande av eschar samt blodförlust i DETECT-studien

	NexoBrid (N=75)	Standardvård (N=75)	P-värde
Förekomst av kirurgisk excision (antal patienter)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p<0,0001
Mediantid till fullständigt avlägsnande av eschar	1,0 dagar	3,8 dagar	p<0,0001
Blodförlust relaterad till avlägsnande av eschar ^a	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml	p<0,0001

	NexoBrid (N=75)	Standardvård (N=75)	P-värde
--	----------------------------	--------------------------------	----------------

^a Faktisk blodförlust beräknad med metoden som beskrivs i McCullough 2004:

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

EBV = beräknad blodvolym antas vara 70 cm³/kg*vikt (kg); (Hb_{before}- Hb_{after}) = förändring i Hb under processen för att avlägsna eschar; V_{WB} = volym [ml] helblod som transfunderas under processen; V_{PC} = volym [ml] erythrocytkoncentrat som transfunderas under processen.

Långsiktiga data (12 månader)

Fas 3-studien (DETECT) inkluderade långsiktig uppföljning för att bedöma kosmetiskt utseende och funktion. Vid 12 månader visade ärrbedömning enligt MVSS-skalan (Modified Vancouver Scar Score) jämförbara resultat för läkemedlet, standardvård och gelvehikel, med medelpoäng på 3,70, 5,08 respektive 5,63. Statistisk analys indikerade non inferiority (fördefinierad marginal för icke-underlägsenhet på 1,9 poäng) för behandling med läkemedlet jämfört med standardvård (p<0,0027). Mätvärden för funktion och livskvalitet vid 12 månader var likartade mellan behandlingsgrupperna. Medelpoäng på LEFS-skalan (Lower Extremity Functional Scale) var likartade för läkemedlet och standardvård (och något lägre för gelvehikel). Medelpoäng på QuickDASH-skalan var likartade för standardvård och gelvehikel, och något lägre för läkemedlet. Resultaten vid bedömning av rörelseomfång var likartade för läkemedlet och standardvård, medan en större procentandel av patienterna med onormala poäng för rörelseomfång tillhörde gelvehikelgruppen. Långsiktig livskvalitet enligt EQ-5D VAS-skalan (Visual Analogue Scale) och BSHS-B-skalan (Burn Specific Health Scale-Brief) var likartade mellan behandlingsgrupperna.

Hjärtsäkerhet

I en delstudie av hjärtsäkerhet användes EKG-mätningar från upp till 150 patienter för att utvärdera potentiella effekter av detta läkemedel på EKG-parametrar. Studien visade ingen tydlig effekt av detta läkemedel på hjärtfrekvens, PR-intervall, QRS-duration (depolarisering) eller repolarisering (QTc). Inga nya, kliniskt relevanta morfologiska förändringar på EKG som tydde på en problematisk EKG-signal förekom.

Studien MW2004-02-11 (fas 3)

Detta var en randomiserad, multinationell, öppen, bekräftande multicenterstudie i fas 3 för att utvärdera detta läkemedel jämfört med standardvård på sjukhuspatienter med djup termisk delhud- eller fullhudsskada på 5-30 % av TBSA men vars samlade brännskador inte täckte mer än 30 % av TBSA. Den genomsnittliga målskadeytan som behandlades i % av TBSA var 5,1 ± 3,5 för detta läkemedel och 5,2 ± 3,4 för standardvård.

Standardvård bestod i primär kirurgisk excision och/eller icke-kirurgisk upprensning med lokalverkande läkemedel för att inducera maceration och autolys av eschar i enlighet med studieställets standardpraxis.

I gruppen som behandlades med detta läkemedel var åldersintervallet 4,4-55,7 år. I gruppen som behandlades enligt standardpraxis var åldersintervallet 5,1-55,7 år.

Effekten på avlägsnande av eschar utvärderades genom bestämning av procentandelen brännskadeyta med kvarvarande skorpa som krävde ytterligare debridering genom excision eller dermabrasion och procentandelen brännskador som krävde kirurgisk upprensning. Effekten på tidpunkten för avlägsnande av eschar utvärderades hos patienter vars eschar avlägsnades med framgång (minst 90 % av skorpan avlägsnad från patientens samtliga brännskador) genom

bestämning av tiden från skadetillfället samt från informerat samtycke till dess att skorpan avlägsnats med framgång.

De två primära effektmåtten för effektanalysen var:

- procentandel djupa delhudsskador som krävde excision eller dermabrasion
- procentandel djupa delhudsskador som autotransplanterades.

Det andra effektmåttet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

Effektdata från denna studie för samtliga åldersgrupper liksom från en subgruppsanalys för barn och ungdomar sammanfattas nedan.

	NexoBrid	Standardvård	p-värde
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	106	88	
% sår som krävde kirurgi	15,1%	62,5%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Djupa delhudsskador med autotransplantation*			
Antal sår	106	88	
% sår som auto-transplanterades	17,9%	34,1%	0,0099
% såryta som auto-transplanterades (genomsnitt ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	163	170	
% sår som krävde kirurgi	24,5%	70,0%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabraderades ¹ (genomsnitt ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tid till fullständig sårslutning (tid från ICF**)			
Antal patienter ²	70	78	
Dagar till slutning av sista såret (genomsnitt ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tid till avlägsnande av skorpa			
Antal patienter	67	73	
Dagar (genomsnitt± SD) från skadetillfället	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dagar (genomsnitt ± SD) från samtycke	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Patienter utan rapport om framgångsrikt avlägsnande av skorpa	7	8	

¹ Mätt vid första behandlingstillfället, om fler än en kirurgisk behandling.

² Alla randomiserade patienter för vilka data om fullständig sårslutning fanns tillgängliga.

*Effektmåttet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

** Informerat samtycke

Långsiktiga data

En icke-interventionell, bedömarblindad multicenterstudie (MW2012-01-02) utvärderade den långsiktiga ärrbildningen och livskvaliteten hos vuxna och barn som deltog i studien MW2004-11-02. Totalt 89 patienter ingick i studien, varav 72 vuxna (>18) och 17 pediatrika patienter. En jämförelse av baslinjeegenskaperna hos patienterna som ingick i MW2012-01-02 och patienter som inte ingick i

studien tydde på att den ingående populationen är representativ för populationen i studien MW-2004-11-02.

Ärbedömning efter 2-5 år enligt MVSS-skalan uppvisade jämförbara utfall för studiegrupperna, med en genomsnittlig totalpoäng på 3,12 för läkemedlet och 3,38 för standardbehandling (p=0,88).

Livskvaliteten för vuxna utvärderades med frågeformuläret SF-36. Medelpoäng för de olika parametrarna var likartade för läkemedelsgruppen och standardvårdsgruppen. Den övergripande poängen för den fysiska delen (51,1 respektive 51,3) och den övergripande poängen för den mentala delen (51,8 respektive 49,1) var jämförbara mellan läkemedelsgruppen och standardvårdsgruppen.

Pediatrik population

Effektdata från studien MW2004-11-02 från en subgruppsanalys för barn och ungdomar sammanfattas nedan. Tillgängliga data är begränsade och detta läkemedel ska inte användas till patienter under 18 år.

	NexoBrid	Standardvård	p-värde
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	23	22	
% sår som krävde kirurgi	21,7%	68,2%	0,0017
% såryta som exciderades eller dermabradades ¹ (genomsnitt ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Djupa delhudsskador med autotransplantation*			
Antal sår	23	22	
% sår som auto-transplanterades	21,7%	31,8%	0,4447
% såryta som auto-transplanterades (genomsnitt ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Djupa del- och/eller fullhudsskador som krävde excision/dermabrasion (kirurgi)			
Antal sår	29	41	
% sår som krävde kirurgi	20,7%	78%	<0,0001
% såryta som exciderades eller dermabradades ¹ (genomsnitt ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Tid till fullständig sårslutning (tid från ICF**)			
Antal patienter ²	14	15	
Dagar till slutning av sista såret (genomsnitt ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tid till avlägsnande av skorpa			
Antal patienter	14	15	
Dagar (genomsnitt± SD) från skadetillfället	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dagar (genomsnitt ± SD) från samtycke	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Patienter utan rapport om framgångsrikt avlägsnande av skorpa	0	1	

¹ Mätt vid första behandlingstillfället, om fler än en kirurgisk behandling.

² Alla randomiserade patienter för vilka data om fullständig sårslutning fanns tillgängliga.

*Effektmåttet kan endast utvärderas för djupa delhudsskador utan områden med fullhudsskador eftersom fullhudsskador alltid kräver transplantation.

** Informerat samtycke.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för detta läkemedel för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av brännskador på yttre kroppsyta (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Poolade fas 3-studier (studierna MW2010-03-02 och MW2004-02-11)

Analys av sårslutningsdata

I studien DETECT (MW2010-03-02) var uppmätt genomsnittstid till fullständig sårslutning 29,35 dagar [SD 19,33] och 27,77 dagar [SD 19,83] för läkemedelsbehandlingsgruppen respektive standardvårdsgruppen (uppskattad mediantid: 27 dagar för läkemedlet och 28 dagar för standardvård). Icke-underlägsenhet (marginal på 7 dagar för icke-underlägsenhet) för NexoBrid-behandlingsgruppen jämfört med standardvårdsgruppen fastslogs ($p=0,0003$).

Resultaten från poolade sårslutningsdata från båda fas 3-studierna påvisade icke-underlägsenhet för läkemedlet jämfört med standardvård, baserat på 7 dagars marginal för icke-underlägsenhet. Baserat på poolade data från DETECT-studien och studien MW2004-02-11 var tid till fullständig sårslutning något längre i läkemedelsgruppen än i standardvårdsgruppen när verkliga data användes för beräkningen (medeltal 31,7 dagar för läkemedlet jämfört med 29,8 dagar för standardvård) eller när Kaplan-Meiermetoden användes för uppskattning (mediantal 30,0 dagar jämfört med 25,0 dagar). Tid till fullständig sårslutning var mindre än 7 dagar längre med detta läkemedel än med standardvård (p för icke-underlägsenhet=0,0006).

Allvarliga biverkningar

Poolad analys från fas 3-studier (studierna MW2010-03-02 och MW2004-02-11) visade att procentandelen patienter som upplevde allvarliga behandlingsutlösta biverkningar var likartade (<2 % skillnad) för läkemedelsgruppen (8,5 %; 15/177) och standardvårdsgruppen (6,7 %; 10/149).

Allvarliga behandlingsutlösta biverkningar rapporterades oftast för organsystemet Infektioner och infestationer i både läkemedelsgruppen (2,8 %) och standardvårdsgruppen (2,7 %).

Endast 2 händelser inträffade hos fler än 1 patient (sepsis uppstod hos 3 patienter i läkemedelsgruppen och 1 patient i standardvårdsgruppen, bakteriell sårinfektion uppstod hos 2 patienter i läkemedelsgruppen och sårinfektion uppstod hos en patient i standardvårdsgruppen).

Biverkningar relaterade till sepsis och bakteremi (allvarliga och icke allvarliga) rapporterades med likartad frekvens i läkemedelsgruppen och standardvårdsgruppen: 2,8 % i läkemedelsgruppen och 2 % i standardvårdsgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Explorativa farmakokinetiska analyser utfördes på en subgrupp av NexoBrid-patienter som deltog i studien MW2008-09-03 och MW2010-03-02 (DETECT) med användning av samma bioanalytiska metod. Analyserna utfördes på NexoBrid-koncentrationer i serum mot tid och antal behandlingsapplikationer.

Efter lokal administrering av detta läkemedel observerades tecken på systemisk serumexponering hos alla patienter. I allmänhet verkar det absorberas snabbt, med ett medianvärde för T_{max} på 4,0 timmar (behandlingsapplikationens duration). NexoBrid-exponering observerades med mätbara serumkoncentrationer i 48 timmar efter dosadministrering. Vid utvärdering hade majoriteten av patienterna inga mätbara koncentrationer efter 72 timmar.

Exponeringsresultaten från studierna MW2008-09-03 och MW2010-03-02 anges i tabellen nedan. Inte alla patienterna uppvisade värden på över 4 timmar, således täcker värdena för AUC_{last} för vissa patienter bara 4 timmars exponering, att jämföra med 48 timmars exponering för andra patienter. I båda farmakokinetikstudierna sågs ett statistiskt signifikant samband mellan C_{max} och AUC_{0-4} för serum och dos eller % TBSA, vilket tyder på en dos-/behandlingsområdesberoende ökning av exponeringen. Djupet på det läkemedelsbehandlade såret hade försumbar effekt på systemisk exponering.

Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar* uppmätta hos alla patienter från studierna MW2008-09-03 och MW2010-03-02

Studie-ID	N	T _{max} Median (intervall) (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /Dos (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /Dos (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{last} /Dos (h*ng/ml/g)
Studien MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50-4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1 930 ± 648 ^a	103 ± 48,8 ^a	2 760 ± 2 870	149 ± 147
Studien MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50-12)	200 ± 184 (Min=30,7) (Max=830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

*Värden rapporteras som medelvärde ± SD, med undantag för T_{max}, som rapporteras som Median (Min-Max).

AUC_{last} = arean under kurvan fram till den sista mätbara tidpunkten, AUC₀₋₄ = arean under kurvan koncentration-tid från tidpunkt noll till tidpunkt 4h, C_{max} = maximal observerad koncentration, T_{max} = tidpunkt då maximal koncentration observerades

Distribution

Enligt en rapport i litteraturen binder cirka 50 % av bromelainet i plasma till de humana plasmaproteashämmarna α₂-makroglobulin och α₁-antikymotrypsin.

Eliminering

Genomsnittlig elimineringshalvtid varierade mellan 12 och 17 timmar, vilket främjar den minskade förekomsten av detta läkemedel i serum 72 timmar efter behandling.

Pediatrik population

Farmakokinetiska parametrar och absorptionens omfattning har inte studerats hos barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Detta läkemedel orsakade inte betydande irritation vid applicering på intakt hud hos minigris men orsakade svår irritation och smärta vid applicering på skadad (skrapad) hud.

En enstaka intravenös infusion av en lösning beredd av NexoBrid pulver till minigris tolererades väl vid dosnivåer upp till 12 mg/kg (vilket gav plasmakoncentrationer 2,5 gånger högre än plasmakoncentrationer hos människa efter applicering av den kliniskt föreslagna dosen på 15 % av TBSA) men var vid högre doser öppet toxisk och orsakade blödning i flera vävnader. Upprepade intravenösa injektioner av doser upp till 12 mg/kg var tredje dag till minigris tolererades väl vid de första tre injektionerna men allvarliga kliniska tecken på toxicitet (t.ex. blödning i ett flertal organ) observerades vid de efterföljande tre injektionerna. Sådana effekter kan fortfarande ses efter återhämningsperioden på 2 veckor.

I studier av embryonal/fetal utveckling på råttan och kanin framkallade intravenöst administrerat läkemedel inga tecken på indirekt eller direkt toxicitet hos embryot/fostret under utveckling. De maternella exponeringsnivåerna var dock betydligt lägre än den maximala exponering som rapporterats i klinisk miljö (10-500 gånger lägre än humant AUC, 3-50 gånger lägre än humant C_{max}). Eftersom detta läkemedel tolererades dåligt hos moderdjuren anses dessa studier inte vara relevanta för bedömning av risken för människa. NexoBrid uppvisade ingen gentoxisk aktivitet vid undersökning i standarduppsättningen av studier *in vitro* och *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Ammoniumsulfat

Ättiksyra

Gel

Carbomer 980
Vattenfritt dinatriumfosfat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Av mikrobiologiska skäl och med tanke på att produktens enzymaktivitet minskar fortlöpande efter beredning, bör den färdigblandade produkten användas omedelbart efter beredning (inom 15 minuter).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Förvaras upprätt så att gelet ligger kvar på flaskans botten och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 g pulver i en flaska (typ II-glas) förseglad med en gummipropp (brombutyl) täckt med ett lock (aluminium) och 50 g gel i en flaska (borosilikatglas av typ I), förseglad med en gummipropp och täckt med ett skruvlock (manipulationssäker polypropylen).

Förpackningsstorlek: 1 flaska med pulver och 1 flaska med gel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det finns rapporter om att yrkesmässig exponering för bromelain leder till sensibilisering. Sensibilisering har förekommit till följd av inhalation av bromelainpulver. Allergiska reaktioner mot bromelain inkluderar anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara reaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria och slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner. Varsam hantering krävs när detta läkemedelspulver blandas med gelet. Handskar och skyddskläder, skyddsglasögon och munskydd måste användas (se avsnitt 4.4). Pulvret ska inte inhaleras, se avsnitt 4.2.

Oavsiktlig ögonkontakt måste undvikas. Vid ögonkontakt måste de exponerade ögonen sköljas med rikligt med vatten i minst 15 minuter. Vid hudkontakt måste detta läkemedel sköljas bort med vatten.

Beredning av gel (pulver blandas med gel)

- Detta pulver och gel är sterila. Aseptisk teknik måste användas när pulver blandas med gelet.
- Flaskan med pulver måste öppnas genom att varsamt dra av aluminiumlocket och ta bort gummiproppen.
- När gelflaskan öppnas måste du kontrollera att den manipulationssäkra ringen skiljs från flaskans lock. Om den manipulationssäkra ringen redan hade skiljts från locket måste gelflaskan kastas och en annan, ny gelflaska öppnas.

- Pulvret överförs sedan till gelflaskan.
- Pulver och gel måste blandas noga till dess att en slät, svagt ljusbrun till brun blandning erhålls. Detta kräver vanligen att pulver och gel blandas i 1 till 2 minuter.
- Gelet ska beredas vid patientsängen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 December 2012

Datum för det senaste förnyandet: 12 August 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.emea.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV
BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och format tillsammans med nationell behörig myndighet. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att, vid lansering, all hälso- och sjukvårdspersonal på specialiserade brännskadeavdelningar som förväntas använda och/eller förskriva NexoBrid får särskild utbildning och tillhandahålls ett utbildningspaket.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska åta sig kontrollerad distribution av NexoBrid för att säkerställa att produkten inte är tillgänglig på kliniken förrän minst en kirurg på kliniken har fått

formell utbildning i användning av NexoBrid. Denna utbildning är i tillägg till det utbildningsmaterial som alla potentiella användare får.

Utbildningspaketet ska innehålla följande:

- Produktresumé och bipacksedel
- Informationspaket till hälso- och sjukvårdspersonal

Informationspaketet till hälso- och sjukvårdspersonal ska vara en stegvis behandlingsguide som omfattar information om följande nyckelelement:

Före förskrivning av NexoBrid

- Begränsningen av den totala yta som kan behandlas till 15 % av total kroppsyta
- Risken för allergisk reaktion och för krossreaktivitet samt kontraindikationen hos patienter allergiska mot ananas och papain eller mot tidigare appliceringar av produkten
- Risken för ökad dödlighet hos patienter med hjärt-lungsjukdomar

Före applicering av NexoBrid

- Behovet av smärtbehandling
- Behovet av att tvätta och förbereda sårytan före behandling med
 - applicering av en kompress indränkt med antibakteriell lösning två timmar före NexoBrid-applicering
 - skydd av omgivande hud
- Metod för beredning av NexoBrid och dess applicering på såryta

Efter applicering av NexoBrid

- Avlägsnande av NexoBrid och upplöst eschar
 - Sårbedömning och varning om upprepad behandling
 - Sårskötsel efter NexoBrid-behandling med
 - applicering av kompress indränkt med antibakteriell lösning i två timmar
 - utförande av transplantationsprocedurer så fort som möjligt efter debridering
 - Faktumet att NexoBrid kan orsaka en allergisk reaktion, en ökad blödningstendens och allvarlig lokal irritation samt att patienter ska kontrolleras avseende tecken och symtom på dessa
 - Faktumet att patienter ska kontrolleras avseende tecken och symtom på sår och systemiska infektioner
- **VILLKOR ATT GENOMFÖRA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Inom den fastställda tidsfristen, ska innehavaren av godkännandet fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra en studie av enzymatisk debridering hos brännskadepatienter (barn och vuxna): En jämförelse med standardvård (protokoll MW2010-03-02) baserat på ett CHMP-godkänt protokoll.	30/06/2022

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NexoBrid 2 g pulver och gel till gel

koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 2 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 2 g/22 g gel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen i pulvret: ättiksyra, ammoniumsulfat.

Hjälpämnen i gelet: Carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och gel till gel

1 flaska med 2 g pulver

1 flaska med 20 g gel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

NexoBrid pulver (flaska)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

NexoBrid 2 g pulver till gel
koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 2 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 2 g/22 g gel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, ammoniumsulfat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till gel
2 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Gel till NexoBrid pulver

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Gel till NexoBrid 2 g pulver

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain: 0,09 g/g (eller 2 g/22 g gel) efter blandning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Gel
20 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

NexoBrid 5 g pulver och gel till gel
koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 5 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 5 g/55 g gel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen i pulvret: ättiksyra, ammoniumsulfat.
Hjälpämnen i gelet: Carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och gel till gel

1 flaska med 5 g pulver

1 flaska med 50 g gel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

NexoBrid pulver (flaska)

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

NexoBrid 5 g pulver till gel
koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 5 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 5 g/55 g gel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, ammoniumsulfat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till gel
5 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Gel till NexoBrid pulver

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Gel till NexoBrid 5 g pulver

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain: 0,09 g/g (eller 5 g/55 g gel) efter blandning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Gel
50 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/803/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

NexoBrid 2 g pulver och gel till gel koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NexoBrid är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används
3. Hur NexoBrid används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NexoBrid förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NexoBrid är och vad det används för

Vad NexoBrid är

NexoBrid innehåller en blandning av enzymer kallad ”koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain” som produceras från ett extrakt från ananasplantans stam.

Vad NexoBrid används för

NexoBrid används till vuxna patienter för att avlägsna bränd vävnad från djupa eller delvis djupa brännskador i huden.

Användning av NexoBrid kan minska behovet och omfattningen av kirurgiskt avlägsnande av bränd vävnad och/eller hudtransplantation.

2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används

NexoBrid får inte användas:

- om du är allergisk mot bromelain,
- om du är allergisk mot ananas,
- om du är allergisk mot papain,
- om du är allergisk mot något annat innehållsämne i pulvret eller gelet (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan NexoBrid används om:

- du har en hjärtsjukdom;
- du har diabetes;
- du har aktivt magsår;
- du har en kärlsjukdom (med blockerade blodkärl);
- du har implantat eller pacemaker eller en shunt;
- du har problem med blödningar eller om du tar blodförtunnande läkemedel;
- ditt/dina sår kom i kontakt med kemikalier eller andra skadliga ämnen;
- du har en lungsjukdom;

- dina lungor har, eller kan ha skadats av rökinalation;
- du är allergisk mot latex, bistick, olivträdspollen. I så fall kan du få allergiska reaktioner även mot NexoBrid.

Allergiska reaktioner kan orsaka exempelvis andningssvårigheter, svullnad i huden, nässelutslag, andra hudreaktioner, hudrodnad, lågt blodtryck, snabb hjärtfrekvens och obehag i buken eller en kombination av sådana effekter. Om du märker något av dessa tecken eller symtom, informera omedelbart läkare eller vårdgivare.

Allergiska reaktioner kan vara allvarliga och kräva läkarvård.

Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten. Detta för att göra det mindre troligt att du utvecklar en allergisk reaktion mot NexoBrid.

Användningen av NexoBrid för att avlägsna bränd vävnad kan leda till feber, sårinflammation eller sårinfektion, och eventuellt till allmän infektion. Du kan kontrolleras regelbundet för dessa tillstånd. Du kan få läkemedel för att förebygga eller behandla infektioner.

NexoBrid kan försämra blodets förmåga att bilda koagel, vilket ökar risken för blödning. NexoBrid ska användas med försiktighet om du tar medicin som minskar blodets förmåga att bilda koagel (så kallade blodförtunnande medel) eller har en allmän tendens att blöda, magsår, blodförgiftning eller annat tillstånd som kan orsaka blödning. Efter behandling med NexoBrid kan läkaren kontrollera blodets förmåga att koagulera.

NexoBrid bör inte komma i direktkontakt med ögonen. Om du får NexoBrid i ögonen, ska du skölja dem med rikliga mängder vatten under minst 15 minuter.

För att förebygga sår-läkningssproblem, kommer den behandlade brännskadan att täckas så fort som möjligt med temporär eller permanent hudersättning eller förband.

NexoBrid ska inte användas på kemiska brännskador, elektriska brännskador, brännskador på fötterna hos patienter med diabetes eller ocklusiv kärlsjukdom, på kontaminerade brännskador eller brännskador där NexoBrid kan komma i kontakt med främmande material (t.ex. implantat, pacemakers eller shuntar) eller stora blodkärl, ögonen eller andra viktiga kroppsdelar.

Barn och ungdomar

NexoBrid är inte avsett att användas till patienter under 18 år.

Andra läkemedel och NexoBrid

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkaren kommer att iaktta försiktighet och vara uppmärksam på tecken på försämrad koagulationsförmåga eller blödning vid förskrivning av andra läkemedel som påverkar blodets koagulation, eftersom NexoBrid kan försämra koagulationsförmågan.

NexoBrid kan:

- förstärka effekterna av vissa läkemedel som inaktiveras av ett leverenzym som kallas CYP2C8 och CYP2C9. Detta beror på att NexoBrid kan absorberas från brännsåret in i blodbanan. Exempel på sådana läkemedel är:
 - amiodaron (används till att behandla vissa former av oregelbundna hjärtslag),
 - amodiakin och klorokin (används för att behandla malaria och vissa former av inflammation),
 - fluvastatin (används för att behandla högt kolesterol),
 - pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid, tolbutamid och glipizid (används för att behandla diabetes),
 - paklitaxel och sorafenib (används för att behandla cancer)
 - torasemid (används för att öka urinutsöndringen)
 - ibuprofen (används för att behandla feber, smärta och vissa typer av inflammation)
 - losartan (används för att behandla högt blodtryck),
 - celecoxib (används för att behandla vissa typer av inflammation),

- warfarin (används för att minska blodets koagulationsförmåga) och
- fenytoin (används för att behandla epilepsi).
- förstärka reaktionerna på cancerläkemedlen fluorouracil och vinkristin.
- orsaka oönskat blodtrycksfall om du behandlas med läkemedel som kallas ACE-hämmare, som används för att behandla högt blodtryck och andra tillstånd.
- öka dåsighet om det används tillsammans med läkemedel som kan orsaka dåsighet. Dessa läkemedel inbegriper till exempel sömnmedel, så kallade lugnande medel, vissa smärtstillande läkemedel och antidepressiva.
- Användning av silversulfadiazin eller povidonjod i sårområdet kan minska läkemedlets effekt.

Om du inte är säker på om du tar något av de ovan nämnda läkemedlen, fråga din läkare innan NexoBrid används.

Graviditet och amning

Användning av NexoBrid rekommenderas inte under graviditet.

Som försiktighetsåtgärd ska du inte amma på minst 4 dagar efter applicering av NexoBrid.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan detta läkemedel används.

3. Hur NexoBrid används

NexoBrid är endast avsett för användning av specialister på brännskadeavdelningar. Det kommer att beredas omedelbart före användning och appliceras av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal.

2 g NexoBrid pulver blandat i 20 g gel appliceras i ett 1,5 till 3 millimeter tjockt lager på en brännskadeyta som är 1 procent av en vuxen patients kroppsytan.

Det ska få verka i 4 timmar och sedan avlägsnas. En andra och efterföljande applicering rekommenderas inte.

- NexoBrid ska inte appliceras på mer än 15 % (en åttondel) av den totala kroppsytan.

Anvisningar för hur NexoBrid gel bereds finns i slutet av denna bipacksedel i avsnittet avsett för hälso- och sjukvårdspersonal.

Innan det appliceras på en brännskada blandas NexoBrid pulver ner i en gel. Den ska användas inom 15 minuter efter blandning.

- NexoBrid kommer att appliceras på en såryta som är ren, fri från blåsor och fuktig.
- Andra läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) kommer att avlägsnas från sårområdet innan NexoBrid appliceras.
- Innan NexoBrid appliceras kommer en kompress indränkt med en antibakteriell lösning att få ligga på såret i 2 timmar.
- Du kommer att ges lämpliga läkemedel som förebygger och behandlar smärta minst 15 minuter innan NexoBrid appliceras och innan det tas bort.
- Efter att NexoBrid och den döda vävnaden har avlägsnats från såret kommer en kompress indränkt med en antibakteriell lösning att få ligga på såret i ytterligare 2 timmar.

- Flaskan som innehåller pulver, gelflaskan och det färdigblandade gelet är endast för engångsbruk.

Om för stor mängd av NexoBrid används

Om för stor mängd av NexoBrid gel appliceras på en brännskada, kan överskottet torkas bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner på NexoBrid kan förekomma och kan orsaka exempelvis andningssvårigheter, svullnad i huden, nässelutslag, hudrodnad, lågt blodtryck, snabb hjärtfrekvens och illamående/kräkningar/magkramp eller en kombination av sådana effekter. Om du märker något av dessa symtom eller tecken, informera omedelbart läkare eller vårdgivare.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Feber

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Smärta (även om läkemedel används för att förebygga eller lindra smärta på grund av avlägsnande av bränd vävnad)
- Infektion i brännskadan
- Sårkomplikationer, däribland att såret öppnar sig, att såret torkar ut och bryts ned, att hudtransplantatet inte läker som det ska
- Icke allvarliga allergiska reaktioner som hudutslag
- Snabba hjärtslag

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NexoBrid förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på flaskan, flaskan och kartongen efter Utg.dat. respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

NexoBrid måste förvaras upprättstående så att gelet ligger kvar på flaskans botten och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

NexoBrid ska användas inom 15 minuter efter det att pulvret har blandats med gelet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen (i pulvret i flaskan) är ett koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain: en flaska innehåller 2 g, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning. Övriga innehållsämnen är: i pulvret ammoniumsulfat och ättiksyra och i gelet carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NexoBrid tillhandahålls som ett pulver och ett gel till ett gel (pulver i flaska (2 g) och gel i en flaska (20 g)), förpackningsstorlek: 1 (en förpackning innehåller en flaska med pulver och en flaska med gel).

Pulvret är benvitt till ljusbrunt och gelet klart och färglöst.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering

Av mikrobiologiska skäl och med tanke på att produktens enzymaktivitet minskar fortlöpande efter tillblandning, bör den färdigblandade produkten användas omedelbart efter beredning (inom 15 minuter).

NexoBrid ska appliceras på en ren, keratinfri (befriad från blåsor) och fuktig såryta.

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av NexoBrid.

Förberedelse av patient och såryta

- En total såryta på högst 15 % av TBSA kan behandlas med NexoBrid.

- Enzymatisk debridering är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi.
 - Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
 - Såret måste tvättas noga och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med NexoBrid och hindrar därmed NexoBrid från att avlägsna skorpan.
 - En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
 - Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan NexoBrid appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan minska NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.
- Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med NexoBrid hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas. För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid, och eventuell blödning från såret, skall akuta sår såsom lacerationer (rivsår) och escharotomisnitt skyddas med ett lager av steril fet salva eller fettat bandage (t.ex petrolatumgasväv). Detta för att förebygga att ytligt skadad hud blir irriterad genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid eller blod från såret.
- Steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) måste stänkas över brännskadan. Såret måste hållas fuktigt under appliceringen.

Beredning av NexoBrid gel (pulver blandas med gel)

- NexoBrid pulver och gel är sterila. Aseptisk teknik måste användas vid blandning av NexoBrid pulver med gelet. Pulvret ska inte inhaleras. Handskar och skyddskläder, skyddsglasögon och munskydd måste användas.
- Flaskan med NexoBrid pulver måste öppnas genom att varsamt dra av aluminiumlocket och ta bort gummiproppen.
- När gelflaskan öppnas måste du kontrollera att den manipulationssäkra ringen skiljs från flaskans lock. Om den manipulationssäkra ringen redan hade skiljts från locket måste gelflaskan kastas och en annan, ny gelflaska användas.
- NexoBrid-pulvret överförs sedan till gelflaskan.
- NexoBrid pulver och gel måste blandas noga till dess att en slät, svagt ljusbrun till brun blandning erhålls. Detta kräver vanligen att NexoBrid pulver och gel blandas i 1 till 2 minuter.
- NexoBrid ska beredas vid patientsängen.

Applicering av NexoBrid

- Fukta området som ska behandlas genom att stänka steril koksaltlösning på området som gränsar till den sterila adhesiva barriären med fet salva.
- Inom 15 minuter från beredning måste NexoBrid appliceras lokalt på brännskadan i ett 1,5-3 millimeter tjock lager.
- Såret måste sedan täckas med ett sterilt ocklusivt filmförband som fäster vid det sterila adhesiva barriärmaterial som applicerats enligt anvisningarna ovan (se *Förberedelse av patient och såryta*). NexoBrid gel ska fylla hela det ocklusiva förbandet och det är särskilt viktigt att ingen luft lämnas under det ocklusiva förbandet. Genom att varsamt pressa det ocklusiva förbandet mot kontaktytan med den adhesiva barriären säkerställer man att den ocklusiva filmen fäster vid den adhesiva barriären och innesluter NexoBrid på behandlingsområdet.
- Det ocklusiva förbandet måste täckas med ett löst, tjockt, luftigt förband som hålls på plats med en binda.
- Förbandet måste sitta kvar i 4 timmar.

Avlägsnande av NexoBrid

- Avlägsnande av NexoBrid är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi. Lämpliga förebyggande analgetiska läkemedel måste administreras minst 15 minuter innan NexoBrid appliceras.

- Efter 4 timmars behandling med NexoBrid måste det ocklusiva förbandet tas bort med aseptisk teknik.
- Den adhesiva barriären måste avlägsnas med hjälp av ett sterilt, trubbigt instrument (t. ex. spatel).
- Upplöst eschar måste avlägsnas från såret genom att torka bort den med ett sterilt, trubbigt instrument.
- Såret måste torkas noga, först med en stor steril, torr kompress eller servett, och därefter med en steril kompress eller servett indränkt med steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlade området måste gnuggas tills en rosa yta med blödande punkter eller vitaktig vävnad blir synlig. Gnuggning avlägsnar inte oupplöst eschar i områden där nekrotisk vävnad fortfarande finns kvar.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.

Sårvård efter debridering

- Det debriderade området måste omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion.
- Innan ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat måste ett genomfuktat förband som får torka appliceras.
- Innan hudtransplantat eller primärförband appliceras måste sårbedden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning, så förbandet fäster.
- Sår med områden med fullhudsskador och djupa brännskador ska autotransplanteras så fort som möjligt efter debridering med NexoBrid. Användning av permanenta hudtransplantat (t.ex. autotransplantat) på djupa delhudsskador ska även tas under noggrant övervägande kort efter debridering med NexoBrid.

Rekommendationer för säker hantering

Varje NexoBrid flaska, gel eller färdigberedd gel ska endast användas till en patient.

Det finns rapporter om att yrkesmässig exponering för bromelain leder till sensibilisering. Sensibilisering har förekommit till följd av inhalation av bromelainpulver. Allergiska reaktioner mot bromelain inkluderar anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara reaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria, slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner. När NexoBrid pulver blandas med gelen krävs lämplig hantering, vilket omfattar användning av handskar, skyddskläder, skyddsglasögon och munskydd. Pulvret ska inte inhaleras.

Undvik oavsiktlig ögonkontakt. Vid ögonkontakt ska de exponerade ögonen sköljas rikligt med vatten i minst 15 minuter. Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten.

Omhändertagande

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

NexoBrid 5 g pulver och gel till gel

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NexoBrid är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används
3. Hur NexoBrid används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NexoBrid förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NexoBrid är och vad det används för

Vad NexoBrid är

NexoBrid innehåller en blandning av enzymer kallad ”koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain” som produceras från ett extrakt från ananasplantans stam.

Vad NexoBrid används för

NexoBrid används till vuxna patienter för att avlägsna bränd vävnad från djupa eller delvis djupa brännskador i huden.

Användning av NexoBrid kan minska behovet och omfattningen av kirurgiskt avlägsnande av bränd vävnad och/eller hudtransplantation.

2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används

NexoBrid får inte användas:

- om du är allergisk mot bromelain,
- om du är allergisk mot ananas,
- om du är allergisk mot papain,
- om du är allergisk mot något annat innehållsämne i pulvret eller gelet (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan NexoBrid används om:

- du har en hjärtsjukdom;
- du har diabetes;
- du har aktivt magsår;
- du har en kärlsjukdom (med blockerade blodkärl);
- du har implantat eller pacemaker eller en shunt;
- du har problem med blödningar eller om du tar blodförtunnande läkemedel;
- ditt/dina sår kom i kontakt med kemikalier eller andra skadliga ämnen;
- du har en lungsjukdom;

- dina lungor har, eller kan ha skadats av rökinalation;
- du är allergisk mot latex, bistick, olivträdspollen. I så fall kan du få allergiska reaktioner även mot NexoBrid.

Allergiska reaktioner kan orsaka exempelvis andningssvårigheter, svullnad i huden, nässelutslag, andra hudreaktioner, hudrodnad, lågt blodtryck, snabb hjärtfrekvens och obehag i buken eller en kombination av sådana effekter. Om du märker något av dessa tecken eller symtom, informera omedelbart läkare eller vårdgivare.

Allergiska reaktioner kan vara allvarliga och kräva läkarvård.

Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten. Detta för att göra det mindre troligt att du utvecklar en allergisk reaktion mot NexoBrid.

Användningen av NexoBrid för att avlägsna bränd vävnad kan leda till feber, sårinflammation eller sårinfektion, och eventuellt till allmän infektion. Du kan kontrolleras regelbundet för dessa tillstånd. Du kan få läkemedel för att förebygga eller behandla infektioner.

NexoBrid kan försämra blodets förmåga att bilda koagel, vilket ökar risken för blödning. NexoBrid ska användas med försiktighet om du tar medicin som minskar blodets förmåga att bilda koagel (så kallade blodförtunnande medel) eller har en allmän tendens att blöda, magsår, blodförgiftning eller annat tillstånd som kan orsaka blödning. Efter behandling med NexoBrid kan läkaren kontrollera blodets förmåga att koagulera.

NexoBrid bör inte komma i direktkontakt med ögonen. Om du får NexoBrid i ögonen, ska du skölja dem med rikliga mängder vatten under minst 15 minuter.

För att förebygga sår-läkningsproblem, kommer den behandlade brännskadan att täckas så fort som möjligt med temporär eller permanent hudersättning eller förband.

NexoBrid ska inte användas på kemiska brännskador, elektriska brännskador, brännskador på fötterna hos patienter med diabetes eller ocklusiv kärlsjukdom, på kontaminerade brännskador eller brännskador där NexoBrid kan komma i kontakt med främmande material (t.ex. implantat, pacemakers eller shuntar) eller stora blodkärl, ögonen eller andra viktiga kroppsdelar.

Barn och ungdomar

NexoBrid är inte avsett att användas till patienter under 18 år.

Andra läkemedel och NexoBrid

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkaren kommer att iaktta försiktighet och vara uppmärksam på tecken på försämrad koagulationsförmåga eller blödning vid förskrivning av andra läkemedel som påverkar blodets koagulation, eftersom NexoBrid kan försämra koagulationsförmågan.

NexoBrid kan:

- förstärka effekterna av vissa läkemedel som inaktiveras av ett leverenzym som kallas CYP2C8 och CYP2C9. Detta beror på att NexoBrid kan absorberas från brännsåret in i blodbanan. Exempel på sådana läkemedel är:
 - amiodaron (används till att behandla vissa former av oregelbundna hjärtslag),
 - amodiakin och klorokin (används för att behandla malaria och vissa former av inflammation),
 - fluvastatin (används för att behandla högt kolesterol),
 - pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid, tolbutamid och glipizid (används för att behandla diabetes),
 - paklitaxel och sorafenib (används för att behandla cancer)
 - torasemid (används för att öka urinutsöndringen)
 - ibuprofen (används för att behandla feber, smärta och vissa typer av inflammation)
 - losartan (används för att behandla högt blodtryck),
 - celecoxib (används för att behandla vissa typer av inflammation),

- warfarin (används för att minska blodets koagulationsförmåga) och
- fenytoin (används för att behandla epilepsi).
- förstärka reaktionerna på cancerläkemedlen fluorouracil och vinkristin.
- orsaka oönskat blodtrycksfall om du behandlas med läkemedel som kallas ACE-hämmare, som används för att behandla högt blodtryck och andra tillstånd.
- öka dåsighet om det används tillsammans med läkemedel som kan orsaka dåsighet. Dessa läkemedel inbegriper till exempel sömnmedel, så kallade lugnande medel, vissa smärtstillande läkemedel och antidepressiva.
- Användning av silversulfadiazin eller povidonjod i sårområdet kan minska läkemedlets effekt.

Om du inte är säker på om du tar något av de ovan nämnda läkemedlen, fråga din läkare innan NexoBrid används.

Graviditet och amning

Användning av NexoBrid rekommenderas inte under graviditet.

Som försiktighetsåtgärd ska du inte amma på minst 4 dagar efter applicering av NexoBrid.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan detta läkemedel används.

3. Hur NexoBrid används

NexoBrid är endast avsett för användning av specialister på brännskadeavdelningar. Det kommer att beredas omedelbart före användning och appliceras av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal.

5 g NexoBrid pulver blandat i 50 g gel appliceras i ett 1,5 till 3 millimeter tjockt lager på en brännskadeyta som är 2,5 procent av en vuxen patients kroppsytan.

Det ska få verka i 4 timmar och sedan avlägsnas. En andra och efterföljande applicering rekommenderas inte.

- NexoBrid ska inte appliceras på mer än 15 % av den totala kroppsytan.

Anvisningar för hur NexoBrid gel bereds finns i slutet av denna bipacksedel i avsnittet avsett för hälso- och sjukvårdspersonal.

Innan det appliceras på en brännskada blandas NexoBrid pulver ner i en gel. Den ska användas inom 15 minuter efter blandning.

- NexoBrid kommer att appliceras på en såryta som är ren, fri från blåsor och fuktig.
- Andra läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) kommer att avlägsnas från sårområdet innan NexoBrid appliceras.
- Innan NexoBrid appliceras kommer en kompress indränkt med en antibakteriell lösning att få ligga på såret i 2 timmar.
- Du kommer att ges lämpliga läkemedel som förebygger och behandlar smärta minst 15 minuter innan NexoBrid appliceras och innan det tas bort.
- Efter att NexoBrid och den döda vävnaden har avlägsnats från såret kommer en kompress indränkt med en antibakteriell lösning att få ligga på såret i ytterligare 2 timmar.

- Flaskan som innehåller pulver, gelflaskan och det färdigblandade gelet är endast för engångsbruk.

Om för stor mängd av NexoBrid används

Om för stor mängd av NexoBrid gel appliceras på en brännskada, kan överskottet torkas bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner på NexoBrid kan förekomma och kan orsaka exempelvis andningssvårigheter, svullnad i huden, nässelutslag, hudrodnad, lågt blodtryck, snabb hjärtfrekvens och illamående/kräkningar/magkramp eller en kombination av sådana effekter. Om du märker något av dessa symtom eller tecken, informera omedelbart läkare eller vårdgivare.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Feber

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Smärta (även om läkemedel används för att förebygga eller lindra smärta på grund av avlägsnande av bränd vävnad)
- Infektion i brännskadan
- Sårkomplikationer, däribland att såret öppnar sig, att såret torkar ut och bryts ned, att hudtransplantatet inte läker som det ska
- Icke allvarliga allergiska reaktioner som hudutslag
- Snabba hjärtslag

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NexoBrid förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på flaskan, flaskan och kartongen efter Utg.dat. respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

NexoBrid måste förvaras upprättstående så att gelet ligger kvar på flaskans botten och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

NexoBrid ska användas inom 15 minuter efter det att pulvret har blandats med gelet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen (i pulvret i flaskan) är ett koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain: en flaska innehåller 5 g, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning. Övriga innehållsämnen är: i pulvret ammoniumsulfat och ättiksyra och i gelet carbomer 980, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NexoBrid tillhandahålls som ett pulver och ett gel till ett gel (pulver i flaska (5 g) och gel i en flaska (50 g)), förpackningsstorlek: 1 (en förpackning innehåller en flaska med pulver och en flaska med gel).

Pulvret är benvitt till ljusbrunt och gelet klart och färglöst.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

MediWound Germany GmbH

Hans-Sachs-Strasse 100

65428 Rüsselsheim

Tyskland

e-mail: info@mediwound.com

Tillverkare:

Diapharm GmbH & Co. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering

Av mikrobiologiska skäl och med tanke på att produktens enzymaktivitet minskar fortlöpande efter tillblandning, bör den färdigblandade produkten användas omedelbart efter beredning (inom 15 minuter).

NexoBrid ska appliceras på en ren, keratinfri (befriad från blåsor) och fuktig sårnya.

Lokalt applicerade läkemedel (som silversulfadiazin eller povidonjod) i sårområdet måste avlägsnas och såret måste tvättas före applicering av NexoBrid.

Förberedelse av patient och sårnya

- En total såryta på högst 15 % av TBSA kan behandlas med NexoBrid.
- Enzymatisk debridering är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi.
- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
- Såret måste tvättas noga och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med NexoBrid och hindrar därmed NexoBrid från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan NexoBrid appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan minska NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.
Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med NexoBrid hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas. För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid, och eventuell blödning från såret, skall akuta sår såsom lacerationer (rivsår) och escharotomisnitt skyddas med ett lager av steril fet salva eller fettat bandage (t.ex petrolatumgasväv). Detta för att förebygga att ytligt skadad hud blir irriterad genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid eller blod från såret.
- Steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) måste stänkas över brännskadan. Såret måste hållas fuktigt under appliceringen.

Beredning av NexoBrid gel (pulver blandas med gel)

- NexoBrid pulver och gel är sterila. Aseptisk teknik måste användas vid blandning av NexoBrid pulver med gelet. Pulvret ska inte inhaleras. Handskar och skyddskläder, skyddsglasögon och munskydd måste användas.
- Flaskan med NexoBrid pulver måste öppnas genom att varsamt dra av aluminiumlocket och ta bort gummiproppen.
- När gelflaskan öppnas måste du kontrollera att den manipulationssäkra ringen skiljs från flaskans lock. Om den manipulationssäkra ringen redan hade skiljts från locket måste gelflaskan kastas och en annan, ny gelflaska användas.
- NexoBrid-pulvret överförs sedan till gelflaskan.
- NexoBrid pulver och gel måste blandas noga till dess att en slät, svagt ljusbrun till brun blandning erhålls. Detta kräver vanligen att NexoBrid pulver och gel blandas i 1 till 2 minuter.
- NexoBrid ska beredas vid patientsängen.

Applicering av NexoBrid

- Fukta området som ska behandlas genom att stänka steril koksaltlösning på området som gränsar till den sterila adhesiva barriären med fet salva.
- Inom 15 minuter från beredning måste NexoBrid appliceras lokalt på brännskadan i ett 1,5-3 millimeter tjock lager.
- Såret måste sedan täckas med ett sterilt ocklusivt filmförband som fäster vid det sterila adhesiva barriärmaterial som applicerats enligt anvisningarna ovan (se *Förberedelse av patient och såryta*). NexoBrid gel ska fylla hela det ocklusiva förbandet och det är särskilt viktigt att ingen luft lämnas under det ocklusiva förbandet. Genom att varsamt pressa det ocklusiva förbandet mot kontaktytan med den adhesiva barriären säkerställer man att den ocklusiva filmen fäster vid den adhesiva barriären och innesluter NexoBrid på behandlingsområdet.
- Det ocklusiva förbandet måste täckas med ett löst, tjockt, luftigt förband som hålls på plats med en binda.
- Förbandet måste sitta kvar i 4 timmar.

Avlägsnande av NexoBrid

- Avlägsnande av NexoBrid är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi. Lämpliga förebyggande analgetiska läkemedel måste administreras minst 15 minuter innan NexoBrid appliceras.
- Efter 4 timmars behandling med NexoBrid måste det ocklusiva förbandet tas bort med aseptisk teknik.
- Den adhesiva barriären måste avlägsnas med hjälp av ett sterilt, trubbigt instrument (t. ex. spatel).
- Upplöst eschar måste avlägsnas från såret genom att torka bort den med ett sterilt, trubbigt instrument.
- Såret måste torkas noga, först med en stor steril, torr kompress eller servett, och därefter med en steril kompress eller servett indränkt med steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %). Det behandlade området måste gnuggas tills en rosa yta med blödande punkter eller vitaktig vävnad blir synlig. Gnuggning avlägsnar inte ouplöst eschar i områden där nekrotisk vävnad fortfarande finns kvar.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.

Sårvård efter debridering

- Det debriderade området måste omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion.
- Innan ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett permanent hudtransplantat måste ett genomfuktat förband som får torka appliceras.
- Innan hudtransplantat eller primärförband appliceras måste sårbedden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning, så förbandet fäster.
- Sår med områden med fullhudsskador och djupa brännskador ska autotransplanteras så fort som möjligt efter debridering med NexoBrid. Användning av permanenta hudtransplantat (t.ex. autotransplantat) på djupa delhudsskador ska även tas under noggrant övervägande kort efter debridering med NexoBrid.

Rekommendationer för säker hantering

Varje NexoBrid flaska, gel eller färdigberedd gel ska endast användas till en patient.

Det finns rapporter om att yrkesmässig exponering för bromelain leder till sensibilisering. Sensibilisering har förekommit till följd av inhalation av bromelainpulver. Allergiska reaktioner mot bromelain inkluderar anafylaktiska reaktioner och andra omedelbara reaktioner med manifestationer som bronkspasm, angioödem, urtikaria, slemhinnereaktioner och gastrointestinala reaktioner. När NexoBrid pulver blandas med gelen krävs lämplig hantering, vilket omfattar användning av handskar, skyddskläder, skyddsglasögon och munskydd. Pulvret ska inte inhaleras. Pulvret ska inte inhaleras.

Undvik oavsiktlig ögonkontakt. Vid ögonkontakt ska de exponerade ögonen sköljas rikligt med vatten i minst 15 minuter. Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten.

Omhändertagande

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.