

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NexoBrid 2 g poeder en gel voor gel

NexoBrid 5 g poeder en gel voor gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon bevat 2 g of 5 g concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen, na mengen overeenkomend met 0,09 g/g concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen (of 2 g/22 g gel of 5 g/55 g gel).

De proteolytische enzymen zijn een mengsel van enzymen van de stam van *Ananas comosus* (ananasplant).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en gel voor gel

Het poeder is gebroken wit tot enigszins geelbruin. De gel is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NexoBrid is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen voor het verwijderen van dood weefsel bij patiënten met diepe tweede- en derdegraadsbrandwonden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen door opgeleid medisch personeel in gespecialiseerde brandwondencentra worden aangebracht.

Dosering

Volwassenen

2 g poeder in 20 g gel wordt aangebracht op 1% van het totale lichaamsoppervlak (TBSA, 'Total Body Surface Area'), wat overeenkomt met ongeveer 180 cm² van een volwassene, met een gellaagdikte van 1,5 tot 3 mm.

5 g poeder in 50 g gel wordt aangebracht op 2,5% van het TBSA, wat overeenkomt met ongeveer 450 cm² van een volwassene, met een gellaagdikte van 1,5 tot 3 mm.

NexoBrid mag op hoogstens 15% van het TBSA worden aangebracht (zie ook rubriek 4.4, Coagulopathie).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (vanaf de geboorte tot 18 jaar oud)

Voor pediatrische patiënten van 4-18 jaar oud mag NexoBrid op hoogstens 15% van het TBSA worden aangebracht.

Voor pediatriche patiënten van 0-3 jaar oud mag dit geneesmiddel op hoogstens 10% van het TBSA worden aangebracht.

Laat het middel 4 uur lang in aanraking blijven met de brandwond. Er is zeer beperkte informatie over het gebruik van dit geneesmiddel op gebieden waar dood weefsel is achtergebleven na de eerste toepassing.

Een tweede en daaropvolgende toepassing wordt niet aanbevolen.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er is geen informatie over het gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Deze patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd.

Leverfunctiestoornis

Er is geen informatie over het gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Deze patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd.

Oudere patiënten

De ervaring bij oudere patiënten (>65 jaar) is beperkt. De dosis hoeft niet te worden aangepast.

Wijze van toediening

Cutaan gebruik.

Vóór gebruik moet het poeder met de gel worden gemengd tot een gelijkmatige gel. Voor instructies over het mengen, zie rubriek 6.6.

Eenmaal gemengd, moet de gel worden aangebracht op een schoon, keratinevrij (blaren zijn verwijderd) en vochtig wondgebied.

Elke flacon, gel, of gereconstitueerde gel mag slechts één keer worden gebruikt.

Lokaal aangebrachte geneesmiddelen (zoals zilversulfadiazine of povidonjodium) op de plaats van de wond, moeten worden verwijderd en de wond moet worden gereinigd voordat de gel wordt aangebracht, aangezien dood weefsel dat is verzadigd met geneesmiddelen en de achtergebleven resten ervan de werking ervan verminderen en de werkzaamheid ervan verminderen.

Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan het aanbrengen, zie rubriek 6.6.

Te nemen voorzorg vóór het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

Wanneer dit geneesmiddelpoeder met de gel wordt gemengd, is de juiste werkwijze, met inbegrip van het dragen van handschoenen en beschermende kleding, evenals een beschermende bril en een chirurgisch masker, vereist (zie rubriek 4.4). Het poeder mag niet worden geïnhaleerd, zie rubriek 6.6.

Patiënt en wondgebied klaarmaken

Een totaal wondgebied van hoogstens 15% TBSA kan met dit geneesmiddel worden behandeld (zie ook rubriek 4.4, *Coagulopathie*).

- Enzymatisch debridement is een pijnlijke procedure en vereist voldoende analgesie en/of anesthesie. Pijnbehandeling moet worden gebruikt, zoals doorgaans wordt toegepast bij vervanging van een groot oppervlak met verband; de pijnbestrijding moet minstens 15 minuten vóór het aanbrengen van dit geneesmiddel worden gestart.
- De wond moet zorgvuldig worden gereinigd en de oppervlakkige keratinelaag of blaren moet/moeten van het wondgebied worden verwijderd, omdat keratine voorkomt dat dood weefsel rechtstreeks in aanraking kan komen met de gel en dat dood weefsel erdoor kan worden verwijderd.

- Een met een antibacteriële oplossing doordrenkt verband moet gedurende 2 uur worden aangebracht.
- Alle lokaal aangebrachte, antibacteriële geneesmiddelen moeten worden verwijderd voordat de gel wordt aangebracht. Antibacteriële geneesmiddelen die achterblijven, kunnen de werking van dit geneesmiddel verminderen, doordat de werkzaamheid ervan vermindert.
- Rondom het gebied waarvan u dood weefsel wilt verwijderen moet een klevende barrière met een steriele paraffinezalf worden aangebracht door die enkele centimeters buiten het te behandelen gebied aan te brengen (met behulp van een doseerapparaat). De paraffinelaag mag niet in aanraking komen met het te behandelen gebied om te vermijden dat die dood weefsel zou bedekken en daardoor voorkomt dat dood weefsel rechtstreeks in aanraking kan komen met de gel.
Om mogelijke irritatie van geschaafde huid en mogelijke bloeding van het wondbed te voorkomen bij accidenteel contact met de gel, moeten acute wondomgevingen zoals scheurwonden of incisies in dood weefsel worden beschermd met een laag van een steriele, vette zalf of een vet verband (bijvoorbeeld petrolatumgaas).
- Steriele, isotone natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) moet op de brandwond worden gesproeid. Tijdens de aanbrengprocedure moet de wond vochtig worden gehouden.

Het geneesmiddel aanbrengen

- Bevochtig het te behandelen gebied door steriele zoutoplossing te sproeien op het gebied omgeven door de klevende barrière van vette zalf.
- Binnen 15 minuten na mengen moet de gel lokaal op de bevochtigde brandwond worden aangebracht, bij een dikte van 1,5 tot 3 millimeter.
- Vervolgens moet de wond worden bedekt met een steriel, afsluitend filmverband dat zich hecht aan het steriele, klevende barrièremateriaal dat volgens de hierboven vermelde instructies wordt aangebracht (zie *Patiënt en wondgebied klaarmaken*). Het geneesmiddel moet het volledige, afsluitende verband vullen, waarbij extra voorzichtigheid geboden is zodat er geen lucht onder dit afsluitende verband blijft. Door zacht te drukken op het afsluitende verband ter hoogte van het gebied dat in aanraking komt met de klevende barrière, kan adhesie worden gegarandeerd tussen de afsluitende film en de steriele, klevende barrière en wordt volledige insluiting van de gel op het te behandelen gebied bereikt.
- De verbonden wond moet worden bedekt met een los, dik, donzig verband dat met een zwachtel op zijn plaats wordt gehouden.
- Het verband moet 4 uur lang op zijn plaats blijven.

Het geneesmiddel verwijderen

- Het verwijderen van dit geneesmiddel is een pijnlijke procedure en vereist voldoende analgesie en/of anesthesie. De aangewezen, preventieve, analgetische geneesmiddelen moeten minstens 15 minuten vóór het verwijderen van de gel worden toegediend.
- Na een behandeling met het geneesmiddel gedurende 4 uur moet het afsluitende verband met aseptische technieken worden verwijderd.
- De klevende barrière moet met een steriel instrument met stompe rand (bijvoorbeeld een tongspatel) worden verwijderd.
- Losgekomen dood weefsel moet van de wond worden verwijderd door het weg te vegen met een steriel instrument met stompe rand.
- Eerst moet de wond zorgvuldig worden schoongeveegd met een groot, steriel, droog gaas of doekje en daarna met een steriel gaas of doekje dat doordrenkt is met een steriele, isotone natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%). Over het behandelde gebied moet worden gewreven tot het oppervlak rozig wordt met bloedende stippen of tot het weefsel witachtig wordt. Door te wrijven zal vastgekleefd, onopgelost dood weefsel niet kunnen worden verwijderd in gebieden waar er nog dood weefsel achterblijft.
- Gedurende nog eens 2 uur moet een met een antibacteriële oplossing doordrenkt verband worden aangebracht.

Wondverzorging na debridement

- Het gedebrideerde gebied moet onmiddellijk worden bedekt met tijdelijke of permanente huidsubstituten of verbanden ter preventie van uitdroging en/of vorming van pseudodood weefsel en/of infectie.
- Voordat een permanente huidafdekking of tijdelijk huidsubstituut op een recent enzymatisch gedebrideerd gebied wordt aangebracht, moet een doorweekt nat-tot-droog verband worden aangebracht.
- Voordat de transplantaten of een primair verband wordt/worden aangebracht, moet het gedebrideerde bed worden gereinigd en ververs met bijvoorbeeld borstelen of schrapen zodat adhesie van het verband mogelijk wordt gemaakt.
- Op wonden met derdegraadsbrandwonden en diepe brandwonden moet zo snel mogelijk na debridement autotransplantaat worden aangebracht. Er dient zorgvuldig overwogen te worden om permanente huidafdekking (bijvoorbeeld autotransplantaat) aan te brengen op diepe tweedegraadsbrandwonden kort nadat debridement heeft plaatsgevonden (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor ananas of papaja's/papaïne (zie ook rubriek 4.4) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties

Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat dit geneesmiddel (een eiwitproduct) sensibilisatie veroorzaakt.

Er zijn ernstige allergische reacties gemeld, waaronder anafylaxie (met manifestaties zoals uitslag, erytheem, hypotensie, tachycardie) bij patiënten die debridement met dit geneesmiddel ondergaan (zie rubriek 4.8). In deze gevallen werd een oorzakelijk verband met dit geneesmiddel als mogelijk beschouwd, maar een mogelijke allergie voor gelijktijdige geneesmiddelen, zoals opioïde analgetica, moet ook in overweging worden genomen.

Allergische reacties op geïnhaleerde bromelaïne (waaronder anafylactische reacties en andere onmiddellijke reacties met manifestaties zoals bronchospasme, angio-oedeem, urticaria en reacties van het slijmvlies en het maag-darmstelsel) zijn gemeld in de literatuur. Er werd geen beroepsrisico vastgesteld in een onderzoek waarin de hoeveelheid door de lucht verspreide deeltjes gedurende het klaarmaken van dit geneesmiddel werd beoordeeld.

Bovendien zijn een vertraagde allergische huidreactie (cheilitis) na langere blootstelling van de huid (mondspoeling) alsmede vermoedelijke sensibilisatie na orale blootstelling en na herhaalde, beroepsmatige blootstelling van de luchtwegen gemeld.

Voor toediening dient de voorgeschiedenis van allergieën te worden vastgesteld (zie rubriek 4.3 en 6.6).

Blootstelling van de huid

Bij blootstelling van de huid moet dit geneesmiddel met water worden weggespoeld om de kans op sensibilisatie van de huid te verkleinen (zie rubriek 6.6).

Kruisovergevoeligheid

Kruisovergevoeligheid tussen bromelaïne en papaja/papaïne evenals latexeiwitten (bekend als latex-fruitsyndroom), bijengif en olijfboompollen is gemeld in de literatuur.

Analgesie

Enzymatisch debridement is een pijnlijke procedure en dit middel mag alleen worden aangebracht nadat voldoende analgesie en/of anesthesie tot stand is gebracht.

Brandwonden waarvoor dit geneesmiddel niet wordt aanbevolen

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen op:

- penetrerende brandwonden waarbij lichaamsvreemde materialen (bijvoorbeeld implantaten, pacemakers en shunts) en/of vitale structuren (bijvoorbeeld grotere bloedvaten, ogen) worden of zouden kunnen worden blootgesteld tijdens debridement.
- chemische brandwonden.
- wonden gecontamineerd met radioactieve en andere gevaarlijke stoffen om onvoorziene reacties met het product en een verhoogd risico op verspreiding van de schadelijke stof te voorkomen.
- brandwonden op de voeten van patiënten met diabetes en patiënten met een occlusieve vaatziekte.
- brandwonden door elektriciteit.

Brandwonden waarmee beperkte of geen ervaring is

Er is geen ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel op perineale en genitale brandwonden.

Gebruik bij patiënten met cardiopulmonale en pulmonale ziekte

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met cardiopulmonale en pulmonale ziekte, met inbegrip van pulmonaal brandwondentrauma en vermoeden van pulmonaal brandwondentrauma.

Gebruik bij patiënten met spataderen

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt in gebieden met spataderen om erosie van de aderwand en het risico op een bloeding te voorkomen.

Brandwonden in het gezicht

Er zijn meldingen in de literatuur over succesvol gebruik van dit geneesmiddel op brandwonden in het gezicht. Brandwondchirurgen zonder ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel mogen niet beginnen met het gebruik ervan op brandwonden in het gezicht. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dergelijke patiënten.

Oogbescherming

Rechtstreeks contact met de ogen moet worden vermeden. Ogen moeten tijdens de behandeling van brandwonden in het gezicht voorzichtig worden beschermd door een vette oogzalf op de ogen en een klevende barrière van paraffinezalf eromheen, om de ogen te isoleren en te bedekken met een afsluitende film.

Bij blootstelling van de ogen moeten de blootgestelde ogen gedurende minstens 15 minuten worden gespoeld met ruime hoeveelheden water. Een oogonderzoek wordt aanbevolen voor en na debridement.

Systemische absorptie

Concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen wordt systemisch geabsorbeerd uit brandwondengebieden (zie rubriek 5.2).

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over patiënten met een TBSA van meer dan 15%. Vanwege veiligheidsoverwegingen (zie ook rubriek 4.4, Coagulopathie) mag dit geneesmiddel op hoogstens 15% van het totale lichaamsoppervlak (TBSA, 'Total Body Surface Area') worden aangebracht bij volwassenen en pediatrie patiënten van 4-18 jaar oud. Voor pediatrie patiënten van 0-3 jaar oud mag dit geneesmiddel op hoogstens 10% van het TBSA worden aangebracht.

Preventie van wondcomplicaties

Wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de algemene principes voor goede brandwondenzorg in acht worden genomen. Dit houdt een aangewezen wondbedekking voor het blootgestelde weefsel in (zie rubriek 4.2).

In klinische studies liet men wonden met zichtbare huidresten genezen met spontane epithelisatie. In diverse gevallen trad onvoldoende genezing op en was later een autotransplantatie nodig. Dat leidde tot een vertraging van wondsluiting, wat gepaard kan gaan met een groter risico op wondgerelateerde complicaties. Daarom moet op wonden met derdegraadsbrandwonden en diepe brandwonden die niet tijdig spontaan zullen genezen door epithelisatie, zo snel mogelijk na debridement met dit geneesmiddel autotransplantaat worden aangebracht (zie rubriek 5.1). Er dient tevens zorgvuldig overwogen te worden om permanente huidafdekking (bijvoorbeeld autotransplantaat) aan te brengen op diepe tweedegraadsbrandwonden kort nadat debridement met dit geneesmiddel heeft plaatsgevonden (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Zoals bij een chirurgisch gedebrideerd bed moet, ter preventie van uitdroging en/of vorming van pseudodood weefsel en/of infectie, het gedebrideerde gebied onmiddellijk worden bedekt met tijdelijke of permanente huidsubstituten of verband. Bij het aanbrengen van een permanente huidafdekking (bijvoorbeeld autotransplantaat) of tijdelijk huidsubstituut (bijvoorbeeld allotransplantaat) op een recent enzymatisch gedebrideerd gebied, dient erop gelet te worden dat het gedebrideerde bed wordt gereinigd en verversd met bijvoorbeeld borstelen of schrapen zodat adhesie van het verband mogelijk gemaakt wordt.

Coagulopathie

Een vermindering van trombocytenuitstrooming en fibrinogeenspiegels in plasma, en een matige stijging van de partiële tromboplastine- en protrombinetijd zijn gemeld in de literatuur als mogelijke effecten na orale toediening van bromelaïne. *In-vitro*- en diergegevens doen vermoeden dat bromelaïne ook fibrinolyse kan bevorderen. Tijdens de klinische ontwikkeling van dit geneesmiddel wees niets op een verhoogde bloedingsneiging of bloeding op de plaats van debridement.

De behandeling mag niet worden gebruikt bij patiënten met bloedstollingsstoornissen die niet onder controle zijn. Deze moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een therapie met antistollingsmiddelen ondergaan of met andere geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden, en bij patiënten met een laag aantal trombocyten en een verhoogd risico op bloedingen als gevolg van andere oorzaken, bijvoorbeeld peptische ulcera en sepsis. Patiënten moeten worden gecontroleerd op mogelijke verschijnselen van afwijkende bloedstolling en bloedingsverschijnselen.

Klinische controle

Naast de gebruikelijke controle van brandwondenpatiënten (bijvoorbeeld vitale functies, volume-/water-/elektrolytenstatus, volledige bloedtelling, serumalbumine- en leverenzymwaarden), moeten patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld op het volgende worden gecontroleerd:

- Stijging van lichaamstemperatuur.
- Verschijnselen van lokale en systemische inflammatoire en infectieuze processen.
- Aandoeningen die kunnen versnellen of verergeren door analgetische premedicatie (bijvoorbeeld maagdilatie, misselijkheid en het risico op plotseling braken, constipatie) of profylaxe met antibiotica (bijvoorbeeld diarree).
- Verschijnselen van lokale of systemische allergische reacties.
- Mogelijke effecten op hemostase (zie hierboven).

Lokaal aangebrachte, antibacteriële geneesmiddelen verwijderen voordat dit geneesmiddel wordt aangebracht

Alle lokaal aangebrachte, antibacteriële producten moeten worden verwijderd voordat dit geneesmiddel wordt aangebracht. Antibacteriële geneesmiddelen die achterblijven, verminderen de werking van dit geneesmiddel, doordat de werkzaamheid ervan vermindert.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden

Vermindering van trombocytenuitstrooming en fibrinogeenspiegels in plasma, en een matige stijging van de partiële tromboplastine- en protrombinetijd zijn gemeld als mogelijke effecten na orale toediening van bromelaïne. *In-vitro*- en diergegevens doen vermoeden dat bromelaïne ook fibrinolyse kan bevorderen. Daarom zijn voorzichtigheid en controle nodig wanneer gelijktijdig geneesmiddelen worden voorgeschreven die een invloed hebben op de bloedstolling (zie ook rubriek 4.4.).

CYP2C8- en CYP2C9-substraten

Bij absorptie is dit geneesmiddel een remmer van cytochroom P450 2C8 (CYP2C8) en P450 2C9 (CYP2C9). Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt bij patiënten die CYP2C8-substraten krijgen (waaronder amiodaron, amodiaquine, chloroquine, fluvastatine, paclitaxel, pioglitazon, repaglinide en torasemide) en CYP2C9-substraten (waaronder ibuprofen, tolbutamide, glipizide, losartan, celecoxib, warfarine en fenytoïne).

Lokale antibacteriële geneesmiddelen

Lokaal aangebrachte antibacteriële geneesmiddelen (zoals zilversulfadiazine of povidonjodium) kunnen de werkzaamheid van dit geneesmiddel verminderen (zie rubriek 4.4).

Fluoro-uracil en vincristine

Bromelaïne kan de werking van fluoro-uracil en vincristine versterken. Patiënten moeten worden gecontroleerd op verhoogde toxiciteit.

ACE-remmers

Bromelaïne kan het hypotensieve effect van ACE-remmers versterken, wat leidt tot sterkere dalingen van de bloeddruk dan verwacht. De bloeddruk bij patiënten met ACE-remmers moeten worden gecontroleerd.

Benzodiazepinen, barbituraten, narcotica en antidepressiva

Bromelaïne kan sufheid, veroorzaakt door sommige geneesmiddelen (bijvoorbeeld benzodiazepinen, barbituraten, narcotica en antidepressiva) versterken. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het doseren van dergelijke producten.

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij kinderen/adolescenten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd om te kunnen beoordelen of dit geneesmiddel een invloed kan hebben op de ontwikkeling van het embryo/de foetus (zie rubriek 5.3).

Vermits het veilige gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap nog niet is vastgesteld, wordt het niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt gedurende minstens 4 dagen nadat met het aanbrengen van NexoBrid is gestart.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd ter beoordeling van de effecten van dit geneesmiddel op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij de gepoolde volwassen patiënten van de studies MW2004, MW2005, MW2008 en MW2010 in de arm met het geneesmiddel (203 patiënten in totaal) zijn pyrexie en pijn (incidentie van respectievelijk 13,3% en 3,9%).

De vaakst gemelde bijwerkingen bij de gepoolde pediatrie patiënten (0-18 jaar) (89 patiënten in totaal) van de studies MW2004, MW2008 en MW2012 in de arm met het geneesmiddel waren pyrexie en pijn (incidentie van respectievelijk 16,9% en 7,9%).

Lijst van bijwerkingen tot 3 maanden na wondsluiting in tabelvorm

De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie voor frequentie die hierna wordt gebruikt:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequenties van de bijwerkingen die hieronder worden vermeld, zijn een weerspiegeling van het gebruik van dit geneesmiddel voor het verwijderen van dood weefsel van diepe tweede- en derdegraadsbrandwonden in een behandeling met gebruikmaking van lokale antibacteriële profylaxe, aanbevolen analgesie/anesthesie evenals het afdekken van het wondgebied nadat de behandeling gedurende 4 uur werd aangebracht met een afsluitend verband zodat dit geneesmiddel op de wond wordt gehouden.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Wondinfectie, waaronder cellulitis*

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Niet-ernstige allergische reacties, zoals huiduitslag^a
Niet bekend: Ernstige allergische reacties waaronder anafylaxie^a

Hartaandoeningen

Vaak: Tachycardie*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Wondcomplicaties*, lokale huiduitslag, lokale pruritus
Soms: Intradermaal hematoom

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Pyrexie/hyperthermie*
Vaak: Lokale pijn*

* zie Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

^a zie rubriek 4.4

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pyrexie/hyperthermie

Bij de gepoolde volwassen patiënten van de studies MW2004, MW2005, MW2008 en MW2010 met het routinematig doordrenken van het te behandelen gebied met een antibacterieel middel vóór en na het aanbrengen van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.2) werden pyrexie, hyperthermie en verhoogde lichaamstemperatuur gemeld bij 13,3% van de volwassen patiënten die met dit geneesmiddel werden behandeld vs. 9,7% van de patiënten die met de standaardzorg (SOC) werden behandeld.

In vroege studies zonder doordrenken met een antibacterieel middel (studie MW2001 en MW2002) werd pyrexie of hyperthermie gemeld (dit geneesmiddel vs. SOC) in: 35,1% vs. 8,6% van de volwassen patiënten.

In de gepoolde pediatrie patiënten van de studies MW2004, MW2008 en MW2012 met het routinematig doordrenken met een antibacterieel middel vóór en na de behandeling werden koorts-pyrexie of hyperthermie gemeld bij 16,9% van de patiënten die met dit geneesmiddel werden behandeld vs. 9,3% van de patiënten die met de SOC werden behandeld.

Lokale pijn

Bij de gepoolde volwassen patiënten van de studies MW2004, MW2005, MW2008 en MW2010 waarbij preventieve analgesie werd toegepast (zoals gespecificeerd in rubriek 4.2) werden pijngelateerde bijwerkingen gemeld bij 3,9% van de patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel vs. 3,5% van de SOC-patiënten.

In vroege studies voordat preventieve maatregelen werden toegepast (studie MW2001 en MW2002) met volwassen patiënten, waarbij analgesie werd gegeven indien daarom werd verzocht, werd pijn gemeld bij 23,4% van de met dit geneesmiddel behandelde patiënten en bij 5,7% in de SOC-groep.

Bij de gepoolde pediatrie patiënten van de studies MW2004, MW2008 en MW2012 (nadat preventieve maatregelen werden toegepast) werd pijn gemeld (behandeld met dit geneesmiddel vs. SOC) bij 7,9% vs. 9,3% van de patiënten.

Wondinfectie

In de gepoolde studies met volwassenen met het routinematig doordrenken van het te behandelen gebied met een antibacterieel middel vóór en na het aanbrengen van dit geneesmiddel (studie MW2004, MW2005, MW2008 en MW2010) was de incidentie van wondinfectie hoger in de SOC-groep: 5,9% in de groep met het geneesmiddel vs. 6,3% in de SOC-groep, en was de incidentie van cellulitis 1,1% vs. 0,6% bij respectievelijk het geneesmiddel vs. SOC.

Bij gepoolde pediatrie patiënten van de studies MW2004, MW2008 en MW2012 werd wondinfectie gemeld bij 1,1% van de patiënten met dit geneesmiddel vs. 8,1% van de SOC-patiënten.

Wondcomplicaties

Tot de gemelde wondcomplicaties behoren de volgende: wondverdieping, wonduitdroging, opnieuw opengaan van de wond, transplantaatverlies/transplantaatfalen.

Bij de gepoolde volwassen patiënten in fase 2- en 3-studies, waaronder studies vóór en na toepassing van doordrenken met een antibacterieel middel (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 en MW2010), waarin 280 patiënten werden behandeld met dit geneesmiddel en 179 patiënten werden behandeld met SOC, werden de volgende incidenties gemeld (geneesmiddel vs. SOC):

wondcomplicatie: 3,2% vs. 1,7%, wonddecompositie: 1,1% vs. 0,6%,

huidtransplantaatfalen/transplantaatverlies: 2,9% vs. 2,2%.

Bij de gepoolde uitsluitend pediatrie patiënten van studies MW2004, MW2008 en MW2012 werd wondcomplicatie gemeld met een vergelijkbare incidentie (geneesmiddel vs. SOC): 5,6% vs. 5,8%, huidtransplantaatfalen/transplantaatverlies bij dit geneesmiddel vs. SOC: 1,1% vs. 2,4%.

Tachycardie

Bij de gepoolde volwassen patiënten van fase 2- en 3-studies (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 en MW2010) kreeg 2,9% van de patiënten tachycardie kort na de behandeling met dit geneesmiddel. In de SOC-arm en de arm met de geldrager werd geen tachycardie gemeld.

Bij de gepoolde pediatrie patiënten van de studies MW2004, MW2008 en MW2012 werd tachycardie gemeld met een lagere incidentie bij de met het geneesmiddel behandelde patiënten (1,1%) dan bij met SOC behandelde patiënten (3,5%).

Alternatieve oorzaken van tachycardie (bijv. de algemene toestand van de brandwond, procedures die pijn, koorts en uitdroging veroorzaken) moeten in overweging worden genomen.

Pediatrie patiënten

Klinische ervaring bij pediatrie patiënten (pasgeborenen tot 18 jaar oud) bestaat uit het gebruik van dit geneesmiddel in een gerichte studie met SOC als controle (MW2012), waarbij 69 patiënten werden blootgesteld aan dit geneesmiddel (leeftijdsspreiding: pasgeboren - 18 jaar; zie rubriek 5.1 voor leeftijdsspreiding) en het gebruik bij pediatrie patiënten in de studies MW2004 en MW2008, met respectievelijk 17 en 3 pediatrie patiënten (leeftijdsspreiding: 4-17 jaar).

Over het algemeen is het veiligheidsprofiel bij pediatrie patiënten vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Vanwege het geringe aantal bijwerkingen dat in elke leeftijdsgroep is gemeld, is het niet mogelijk om geldige conclusies te trekken voor potentiële leeftijdsgebonden verschillen in het veiligheidsprofiel.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Behandeling met concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen, bereid in een verhouding poeder:gel van 1:5 (0,16 g per g gemengde gel), bij patiënten met diepe tweede- en/of derdegraadsbrandwonden in het kader van een klinische studie leidde niet tot veiligheidsbevindingen die significant verschilden van een behandeling met concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen, bereid in een verhouding poeder:gel van 1:10 (0,09 g per 1 g gemengde gel).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten voor de behandeling van wonden en ulcera, proteolytische enzymen; ATC-code: D03BA03.

Werkingsmechanisme

Het mengsel van enzymen in dit geneesmiddel lost dood weefsel van brandwonden op. De specifieke componenten die verantwoordelijk zijn voor dit effect zijn niet geïdentificeerd. De belangrijkste component is de stam van bromelaïne.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tijdens de klinische ontwikkeling werden in totaal 536 patiënten behandeld met het concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen.

DETECT-studie (MW2010) – (fase 3b)

Dit was een gerandomiseerde, gecontroleerde driearmige studie met geblindeerde beoordelaar voor vergelijking van behandeling met dit geneesmiddel, behandeling met de standaardzorg (SOC) en behandeling met een geldrager bij volwassen patiënten met diepe tweede- en/of derdegraadsbrandwonden. SOC bestond uit zowel chirurgische als niet-chirurgische methoden voor het verwijderen van dood weefsel volgens het oordeel van de onderzoekers. Proefpersonen in de arm met het geneesmiddel en in de geldragerarm bij wie na de lokale behandelperiode dood weefsel achterbleef, werden behandeld met SOC.

In totaal werden 175 proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 3:3:1 (dit geneesmiddel:SOC:geldrager) en werden 169 proefpersonen behandeld. De gemiddelde leeftijd was 41 jaar, 70% van de proefpersonen waren mannen en 30% waren vrouwen.

Er werden zestien patiënten \geq 65 jaar oud (9,1%) geïncludeerd in de studie: zeven (7) (9,3%) patiënten in de arm met het geneesmiddel, 5 (6,7%) patiënten in de SOC-arm en 4 (16%) patiënten in de geldragerarm. Proefpersonen hadden één of meer doelwonden (TW's, Target Wounds) die moesten worden behandeld voor het verwijderen van dood weefsel. Het gemiddelde percentage van het BSA van alle TW's per proefpersoon was 6,1%. De meerderheid van de proefpersonen (82%) had één of twee TW's.

Het primaire eindpunt was incidentie van volledige ($> 95\%$) verwijdering van dood weefsel vergeleken met geldrager. De secundaire eindpunten omvatten tijd tot volledige verwijdering van dood weefsel, incidentie van chirurgische excisie, en aan debridement gerelateerd bloedverlies vergeleken met SOC. Tijd tot complete wondsluiting, cosmetiek op de lange termijn en functioneren gemeten door de Modified Vancouver Scar Scale (MVSS) na de follow-upperiode van 12 maanden werden geanalyseerd als veiligheidseindpunten.

Incidentie van volledige verwijdering van dood weefsel in de DETECT-studie

	NexoBrid (ER/N)	Geldrager (ER/N)	P-waarde
Incidentie van volledige verwijdering van dood weefsel	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p < 0,0001

ER = Verwijdering van dood weefsel (*Eschar removal*)

Vergeleken met SOC resulteerde dit geneesmiddel in significante verminderingen van de incidentie van chirurgische verwijdering van dood weefsel (tangentiële/kleinere/avulsie-/Versajet- en/of dermabrasie-excisie), tijd tot volledige verwijdering van dood weefsel en werkelijk bloedverlies gerelateerd aan verwijdering van dood weefsel, zoals hieronder weergegeven. Een vergelijkbare werkzaamheid van verwijdering van dood weefsel werd waargenomen bij de populatie van ouderen.

Incidentie van chirurgische excisie van dood weefsel, tijd tot volledige verwijdering van dood weefsel, en bloedverlies in de DETECT-studie

	NexoBrid (N = 75)	Standaardzorg (N = 75)
Incidentie van chirurgische excisie (aantal proefpersonen)	4,0% (3)	72,0% (54)
Mediane tijd tot volledige verwijdering van dood weefsel	1,0 dagen	3,8 dagen
Bloedverlies gerelateerd aan verwijdering van dood weefsel	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1.020,3 ml

Gegevens over de lange termijn (12 en 24 maanden na wondsluiting)

Het fase 3-onderzoek (DETECT) omvatte een follow-up over de lange termijn voor het beoordelen van de cosmetiek en het functioneren bij de follow-upbezoeken na 12 maanden en na 24 maanden. Na 12 maanden vertoonde de beoordeling van littekens aan de hand van de Modified Vancouver Scar Score (MVSS) vergelijkbare uitkomsten voor dit geneesmiddel, SOC en geldrager, met gemiddelde scores van respectievelijk 3,70, 5,08 en 5,63. Na 24 maanden waren de gemiddelde MVSS-scores respectievelijk 3,04, 3,30 en 2,93. Statistische analyses duiden op non-inferioriteit (vooraf gedefinieerde NI-marge van 1,9 punten) van de behandeling met dit geneesmiddel vergeleken met SOC en toonden aan dat behandeling met dit geneesmiddel 24 maanden na wondsluiting geen klinisch betekenisvol nadelig effect had op de cosmetiek van het litteken van de brandwond en het functioneren vergeleken met de SOC-behandeling.

Metingen van de functionaliteit en kwaliteit van leven (QOL) na 12 en 24 maanden waren vergelijkbaar in de behandelingsgroepen. De gemiddelde scores op de Lower Extremity Functional Scale (LEFS), de gemiddelde QuickDASH-scores, de evaluaties van bewegingsuitslag (*range of motion*, ROM) evenals QOL op de lange termijn, zoals gemeten met EQ-5D VAS (visuele analoge schaal) en Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B) waren vergelijkbaar in de behandelingsgroepen.

Hartveiligheid

In een substudie naar de hartveiligheid werden de ECG's van maximaal 150 patiënten gebruikt voor het evalueren van de mogelijke effecten van dit geneesmiddel op ECG-parameters. De studie toonde geen duidelijk effect van dit geneesmiddel op de hartslag, het PR-interval, de QRS-duur (hartdepolarisatie) en hartrepolarisatie (QTc) aan. Er waren geen nieuwe klinisch relevante morfologische ECG-veranderingen die een signaal van zorg lieten zien.

Studie MW2004 (fase 3)

Dit was een gerandomiseerde, multicentrische, multinationale, open-label, bevestigende fase 3-studie waarin dit geneesmiddel werd geëvalueerd ten opzichte van SOC bij patiënten die in het ziekenhuis opgenomen waren met diepe tweede- en/of derdegraadsbrandwonden van 5 tot 30% van het TBSA, maar waarbij de totale brandwonden maximaal 30% van het TBSA omvatten. Het gemiddelde behandelde oppervlak van TW's in % van het TBSA bedroeg 5,1 ± 3,5 voor dit geneesmiddel en 5,2 ± 3,4 voor SOC.

Het leeftijdsbereik in de groep die met dit geneesmiddel werd behandeld, was 4,4 tot 55,7 jaar. Het leeftijdsbereik in de groep met de standaardzorg was 5,1 tot 55,7 jaar.

De coprimaire eindpunten voor de analyse met betrekking tot de werkzaamheid waren:

- het percentage diepe tweedegraadswonden dat excisie of dermabrasie vereist, evenals
- het percentage diepe tweedegraadswonden met autotransplantatie.

Het tweede coprimaire eindpunt kan alleen worden geëvalueerd voor diepe tweedegraadsbrandwonden zonder gebieden van derdegraadsbrandwonden omdat derdegraadsbrandwonden altijd transplantatie vereisen.

Werkzaamheidsgegevens die in deze studie voor alle leeftijdscategorieën gezamenlijk werden gegenereerd evenals van een subgroepanalyse voor kinderen en adolescenten worden hieronder samengevat.

	NexoBrid	Standaardzorg	p-waarde
Diepe tweedegraadsbrandwonden die excisie/dermabrasie (chirurgie) vereisen			
Aantal wonden	106	88	
% wonden dat chirurgie vereist	15,1%	62,5%	< 0,0001
% wondgebied met excisie of dermabrasie ¹ (gemiddelde ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	< 0,0001
Diepe tweedegraadsbrandwonden met autotransplantatie*			
Aantal wonden	106	88	
% wonden met autotransplantatie	17,9%	34,1%	0,0099
% wondgebied met autotransplantatie (gemiddelde ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Diepe tweede- en/of derdegraadsbrandwonden die excisie/dermabrasie (chirurgie) vereisen			
Aantal wonden	163	170	
% wonden dat chirurgie vereist	24,5%	70,0%	< 0,0001
% wondgebied met excisie of dermabrasie ¹ (gemiddelde ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	< 0,0001
Tijdsduur tot volledige wondsluiting (tijdsduur vanaf ICF**)			
Aantal patiënten ²	70	78	
Dagen tot sluiting van laatste wond (gemiddelde ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	
Tijdsduur tot succesvol verwijderen van dood weefsel			
Aantal patiënten	67	73	
Dagen (gemiddelde ± SD) vanaf toestemming	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	
Patiënten van wie geen succesvolle verwijdering van dood weefsel werd gemeld	7	8	

¹ Gemeten bij de eerste sessie, indien er meer dan één chirurgische sessie was.

² Alle gerandomiseerde patiënten voor wie gegevens van volledige wondsluiting beschikbaar waren.

*Het eindpunt kan alleen worden geëvalueerd voor diepe tweedegraadsbrandwonden zonder gebieden van derdegraadsbrandwonden omdat derdegraadsbrandwonden altijd transplantatie vereisen.

** Informatie- en toestemmingsformulier

Gegevens over de lange termijn

De vorming van littekens en kwaliteit van leven op de lange termijn bij volwassenen en kinderen die deelnamen aan studie MW2004, werden geëvalueerd in een niet-interventionele extensiestudie van MW2004 met geblindeerde beoordelaar.

De ingeschreven populatie van 89 proefpersonen, waaronder 72 volwassen en 17 pediatrie proefpersonen (< 18 jaar) was representatief voor de studiepopulatie van MW2004.

De beoordeling van littekens na 2-5 jaar aan de hand van de MVSS vertoonde vergelijkbare uitkomsten tussen de studiegroepen met een gemiddelde totale algehele score 3,12 vs. 3,38 voor respectievelijk het geneesmiddel vs. SOC (p = 0,88).

De QOL werd beoordeeld bij volwassenen met de SF-36-vragenlijst. De gemiddelde scores voor de diverse parameters waren vergelijkbaar in beide groepen. De totale score voor de lichamelijke component (respectievelijk 51,1 vs. 51,3) en de totale score voor de mentale component (respectievelijk 51,8 vs. 49,1) waren vergelijkbaar in beide groepen.

Pediatrische studie MW2012 (CIDS)

Deze studie is een gerandomiseerde (1:1), open-label studie met parallelle groepen en met SOC als controle bij 145 proefpersonen (0-18 jaar oud) die in het ziekenhuis opgenomen waren met diepe tweede- en derdegraadsbrandwonden van 1% tot 30% van het totale lichaamsoppervlak (gemiddelde behandelde oppervlak van TW's: 5,57% van het TBSA). Proefpersonen werden gerandomiseerd naar dit geneesmiddel (2 g poeder in 20 g gel per 180 cm² gedurende 4 uur) of SOC (chirurgische en/of niet-chirurgische verwijderingsprocedures van dood weefsel). Er waren drie coprimaire eindpunten: de mediane tijd tot volledige verwijdering van dood weefsel, het % chirurgische excisie van het wondgebied, en de cosmetiek en het functioneren van de huid 12 maanden na de wondsluiting (Modified Vancouver Scar Scale-score). De demografische gegevens en belangrijkste resultaten zijn vermeld in de tabel hieronder.

In totaal werden 145 patiënten gerandomiseerd en geïncludeerd in de volledige analyseset (FAS, full analysis set): 72 in de arm met het geneesmiddel en 73 in de SOC-arm. Daarvan werden 139 (95,9%) patiënten behandeld en geïncludeerd in de veiligheidsanalyseset (SAS, safety analysis set): 69 (95,8%) in de arm met het geneesmiddel en 70 (95,9%) in de arm met behandeling met SOC.

De leeftijdsverspreiding was als volgt (geneesmiddel vs. SOC): 0-11 maanden 4 vs. 4, 12-23 maanden 19 vs. 18, 24 maanden - 3 jaar 15 vs. 15, 4-11 jaar 25 vs. 25 en 12-18 jaar 9 vs. 11.

Over het algemeen waren de leeftijd, de etniciteit, de lengte, het gewicht en de body mass index (BMI) vergelijkbaar tussen de behandelingsarmen. Op patiëntniveau bedroeg het gemiddelde % van het TBSA van TW's 5,85% voor patiënten in de arm met het geneesmiddel vs. 5,30% in de SOC-arm.

Werkzaamheidsresultaten:

Vergeleken met SOC resulteerde de behandeling met het geneesmiddel in een significant kortere mediane tijd tot volledige verwijdering van dood weefsel, een significant kleiner gemiddeld percentage van chirurgische excisie van het wondgebied voor verwijdering van dood weefsel. De met dit geneesmiddel behandelde patiënten hadden minder chirurgische excisies vergeleken met SOC (zie tabel).

Resultaten op lange termijn (12 maanden)

Met betrekking tot cosmetiek en functioneren die na 12 maanden werden geëvalueerd, zoals gemeten met MVSS, werd non-inferioriteit van de behandeling met het geneesmiddel aangetoond ten opzichte van SOC (p-waarde < 0,0001) met een non-inferioriteitsmarge van 1,9.

Pediatrische studie MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (N = 72)	SOC (N = 73)	p-waarde
Leeftijd (gemiddelde, SD)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Uitkomsten			
Tijd tot volledige verwijdering van dood weefsel			
Mediaan, dagen (FAS)	0,99	5,99	0,0008

Percentage wondgebied met chirurgische excisie (FAS)			
Gemiddelde \pm SD (FAS)	1,5 \pm 12,13	48,1 \pm 46,58	< 0,0001
MVSS na 12 maanden			
Gemiddelde \pm SD (FAS)	3,83 \pm 2,876	4,86 \pm 3,256	< 0,0001 (non-inferioriteit aangetoond)
Incidentie van chirurgische excisie (%)			
Het aandeel en het aantal patiënten die chirurgische excisie nodig hadden voor verwijdering van dood weefsel (FAS)*	8,33	64,38	
Gemiddelde tijd tot sluiting van laatste wond – waargenomen gegevens (dagen)			
Gemiddelde \pm SD (FAS)	28,65 \pm 16,56	27,74 \pm 18,154	

* In een subgroepanalyse volgens leeftijdsgroep werd superioriteit van dit geneesmiddel ten opzichte van SOC consistent aangetoond voor elke leeftijdsgroep.

De gemiddelde verandering in hemoglobine na procedures voor verwijdering van dood weefsel op zowel patiëntniveau als procedureniveau was minder voor de met het geneesmiddel behandelde patiënten dan SOC.

Tijd tot het bereiken van volledige wondsluiting

De tijd tot het bereiken van volledige (> 95%) wondsluiting op een TW-niveau was vergelijkbaar tussen de arm met behandeling met dit geneesmiddel en de arm met behandeling met SOC. Bij de gepoolde volwassen patiënten bedroeg de geschatte mediane tijd tot volledige wondsluiting volgens Kaplan-Meier (gebundelde gegevens van TW's bij een patiënt) (dit geneesmiddel [N=280] vs. SOC [N=179]): respectievelijk 32 (95%-BI: 29,0 – 34,0) dagen vs. 28 (95%-BI: 24,0 - 29,0) dagen. Bij de gepoolde pediatrische patiënten was de tijd tot het bereiken van volledige (> 95%) wondsluiting op een TW-niveau vergelijkbaar tussen de arm met behandeling met dit geneesmiddel en de arm met behandeling met SOC. De geschatte mediane tijd volgens Kaplan-Meier (dit geneesmiddel [N=89] vs. SOC [N=86]) was: respectievelijk 31 (95%-BI: 27,0 – 36,0) dagen vs. 31 (95%-BI: 24,0 - 37,0) dagen. Resultaten van beide populaties ondersteunen de non-inferioriteit van het geneesmiddel ten opzichte van SOC op basis van een non-inferioriteitsmarge van 7 dagen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassen patiënten

Absorptie

Er werden verkennende farmacokinetische analyses uitgevoerd in een subset van de patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel en deelnamen aan studie MW2010 (DETECT).

Bewijs voor systemische serumblootstelling werd waargenomen bij alle patiënten na topische toediening van dit geneesmiddel. Over het algemeen lijkt het snel te worden geabsorbeerd, met een mediane T_{max} -waarde van 4,0 uur (duur van de behandelingstoepassing). Blootstelling aan dit geneesmiddel werd waargenomen met kwantificeerbare serumconcentraties tot en met 48 uur na toediening van de dosis.

De blootstellingsresultaten afkomstig uit studie MW2010 zijn vermeld in de tabel hieronder. Niet alle patiënten hadden meetbare waarden na 4 uur; zodoende dekken de AUC_{last} -waarden voor sommige patiënten slechts 4 uur aan blootstelling versus 48 uur aan blootstelling voor andere patiënten.

Er was een statistisch significante correlatie tussen serum- C_{max} - en AUC_{0-4} -waarden ten opzichte van de dosis of het % van het TBSA, wat duidt op een dosis/behandelingsoppervlak-afhankelijke toename in blootstelling. De diepte van de behandelde wond heeft een verwaarloosbare invloed op de systemische blootstelling.

Samenvatting van farmacokinetische parameters* gemeten bij alle patiënten uit de studie MW2010

Studie-ID	N	T _{max} Mediaan (bereik) (u)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /dosis (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /dosis (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{last} /dosis (h*ng/ml/g)
MW2010	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

*Waarden worden gerapporteerd als Gemiddelde ± SD, met uitzondering van T_{max}, dat wordt gerapporteerd als Mediaan (min-max).

AUC_{last} = oppervlak onder de curve tot laatste meetbare tijdstip, AUC₀₋₄ = oppervlak onder de concentratie-tijdcurve van tijdstip nul tot tijdstip 4 u, C_{max} = maximale geobserveerde concentratie, T_{max} = tijdstip waarop de maximale concentratie werd waargenomen

Distributie

Volgens een rapport in de literatuur bindt ongeveer 50% bromelaine in plasma zich aan de humane plasma-antiproteïnasen α₂-macroglobuline en α₁-antichymotrypsine.

Eliminatie

De gemiddelde waarden voor eliminatiehalfwaardetijd varieerden tussen 12 en 17 uur, wat de afgenomen aanwezigheid in serum 72 uur na de behandeling ondersteunt. Bij evaluatie had een meerderheid van de patiënten geen kwantificeerbare concentraties na 72 uur.

Pediatrie patiënten

Er werden verkennende farmacokinetische analyses uitgevoerd in een farmacokinetische substudie van studie MW2012 (CIDS). De analyses werden uitgevoerd op de serumconcentratie van het geneesmiddel ten opzichte van de tijdgegevens.

Farmacokinetische bloedmonsters werden genomen bij 16 patiënten die werden behandeld met het geneesmiddel. Alle patiënten werden behandeld met een enkele toepassing. Bewijs voor systemische serumblootstelling werd waargenomen bij alle 16 patiënten van wie farmacokinetische monsters beschikbaar waren. De concentraties stegen relatief snel, met mediane T_{max}-waarden tussen 2 en 4 uur, wat overeenkomt met de periode van topische toepassing. Systemische blootstelling aan het geneesmiddel kwam overeen met de toegepaste topische dosis. Blootstellingsresultaten worden gegeven in de tabel hieronder.

Samenvatting van farmacokinetische parameters gemeten bij patiënten in studie MW2012

(Leef-tijds-groep jaren)	N*	T _{max} (u)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /dosis (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /dosis (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{last} /dosis (h*ng/ml/g)
< 2 ^a	2	2,00	200	66,7	476	159	876	292
4-11 ^b	5	4,0 (2,0-4,0)	205 ± 169	32,8 ± 23,9	416 ± 259	67,9 ± 44,7	2.240 ± 2.220	366 ± 350
12-18 ^c	3	4,0 (2,0-4,0)	180 ± 114	19,2 ± 7,50	499 ± 315	53,3 ± 20,4	1.560 ± 887	174 ± 67,4

* Tien proefpersonen werden geïncludeerd in de belangrijkste farmacokinetische analyses.

Eliminatie

Een meerderheid van de patiënten had geen kwantificeerbare concentratie van het geneesmiddel na 48 uur; geen enkele patiënt had een kwantificeerbare concentratie na 72 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dit geneesmiddel veroorzaakt geen significante irritatie wanneer het werd aangebracht op de intacte huid van minivarkens, maar veroorzaakte ernstige irritatie en pijn wanneer het op beschadigde (geschaafde) huid werd aangebracht.

Eén intraveneuze infusie van een oplossing bereid met het geneesmiddelpoeder bij het minivarken werd goed verdragen bij dosisniveaus tot 12 mg/kg (waarbij plasmaconcentraties werden bereikt die het 2,5-voudige waren van de humane plasmaconcentratie na aanbrengen van de voorgestelde klinische dosis tot 15% TBSA), maar hogere doses waren duidelijk toxisch en leidden tot hemorragie in diverse weefsels. Herhaalde intraveneuze injecties van doses tot 12 mg/kg elke derde dag bij het minivarken werden goed verdragen bij de eerste vier injecties, maar ernstige klinische verschijnselen van toxiciteit (bijvoorbeeld hemorragieën in diverse organen) werden waargenomen na de resterende twee injecties. Dergelijke effecten konden nog steeds worden gezien na de herstelperiode van 2 weken.

De toxicologische bevindingen met betrekking tot het geneesmiddel bij jonge minivarkens waren vergelijkbaar met die bij volwassenen. Topische toepassing van het geneesmiddel (0,09 g/g) bij jonge varkens (2 maanden oud) veroorzaakte geen lokale en systemische, toxicologische, relevante bevindingen bij toepassing op brandwonden in een formulering en in een doseringsschema die relevant zijn voor gebruik van het product bij mensen. Na herhaalde intraveneuze injecties van doses van 4, 8 en 12 mg/kg elke derde dag bij jonge minivarkens, werden bij alle dosisgroepen gerelateerde veranderingen waargenomen na de vijfde dosis op dag 10. De bevindingen bestonden uit convulsies en roodheid van de huid evenals bevindingen zoals verminderde activiteit, ademhalingsproblemen en ataxie bij sommige van de dieren.

Bij de behandelde dieren werd een trend van stijgende QT- en QTc-intervallen waargenomen op dag 10 na de dosis. Deze waarden werden verkregen na significante, klinische waarnemingen, die hierboven zijn beschreven.

In studies naar de ontwikkeling van het embryo/de foetus bij ratten en konijnen leverde intraveneuze toediening van dit geneesmiddel geen bewijs op van onrechtstreekse of rechtstreekse toxiciteit op de ontwikkeling van het embryo/de foetus. De blootstellingsniveaus voor de moeder waren echter aanzienlijk lager dan die maximaal gemeld werden in de klinische praktijk (10-500 maal lager dan de AUC bij de mens, 3-50 maal lager dan de C_{max} bij de mens). Aangezien dit geneesmiddel slecht werd verdragen door de moederdieren worden deze studies niet relevant geacht voor de beoordeling van het risico voor de mens. Dit geneesmiddel vertoonde geen genotoxische activiteit wanneer het onderzocht werd in de standaardset *in-vitro*- en *in-vivo* studies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Ammoniumsulfaat
Azijnzuur

Gel

Carbomeer 980
Dinatriumfosfaat, watervrij
Natriumhydroxide
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt en vermits de enzymatische activiteit van het product progressief afneemt na mengen, moet het gereconstitueerde product onmiddellijk na bereiding (binnen 15 minuten) worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

Rechtop bewaren zodat de gel onderaan in de fles blijft en bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 g poeder in een flacon (glas type II), verzegeld met een rubber (broombutyl), stop en afgedekt met een dop (aluminium), en 20 g gel in een fles (boorsilicaat, glas type I), verzegeld met een rubber stop en afgedekt met een schroefdop (tegen knoeien bestand polypropyleen).

Verpakkingsgrootte van 1 flacon met poeder en 1 fles met gel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Er zijn meldingen van beroepsmatige blootstelling aan bromelaïne die leidt tot sensibilisatie. Sensibilisatie kan zijn ontstaan ten gevolge van inhalatie van bromelaïnepoeder. Allergische reacties op bromelaïne omvatten anafylactische reacties en andere onmiddellijke reacties met manifestaties zoals bronchospasme, angio-oedeem, urticaria, en reacties van het slijmvlies en van het maagdarmsstelsel. Wanneer dit geneesmiddelpoeder met de gel wordt gemengd, is de juiste werkwijze, met inbegrip van het dragen van handschoenen en beschermende kleding, evenals een beschermende bril en een chirurgisch masker, vereist (zie rubriek 4.4). Het poeder mag niet worden geïnhaleerd, zie rubriek 4.2.

Accidentele blootstelling van de ogen moet worden vermeden. Bij blootstelling van de ogen, moeten de blootgestelde ogen gedurende minstens 15 minuten worden gespoeld met ruime hoeveelheden water. In geval van blootstelling aan de huid, moet dit geneesmiddel met water worden weggespoeld.

Gel bereiden (poeder met gel mengen)

- Het poeder en de gel zijn steriel. Een aseptische techniek moet worden gebruikt voor het mengen van het poeder met de gel.
- De flacon met het poeder moet voorzichtig worden geopend door de aluminium dop eraf te trekken en de rubberen stop te verwijderen.
- Bij het openen van de fles met gel moet worden gecontroleerd of de tegen knoeien bestendige ring van de dop van de fles loslaat. Als de tegen knoeien bestendige ring al is losgekomen van de dop voordat de fles werd geopend, moet de fles met de gel worden afgevoerd en moet een andere, nieuwe fles met gel worden gebruikt.
- Het poeder wordt vervolgens in de bijbehorende fles met gel overgebracht.

- Het poeder en de gel moeten zorgvuldig worden gemengd tot een gelijkmatig, enigszins geelbruin tot lichtbruin mengsel wordt verkregen. Doorgaans moeten het poeder en de gel gedurende 1 tot 2 minuten worden gemengd.
- De gel dient bij het bed van de patiënt te worden bereid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/803/001
EU/1/12/803/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2012
Datum van laatste verlenging: 12 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDEEL EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK
VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van het biologisch werkzame bestanddeel

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israël

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering in elke Lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) de inhoud en opzet van het voorlichtingsprogramma overeen te komen met de nationale bevoegde instantie. De vergunninghouder dient er, bij de lancering, voor te zorgen dat al het medisch personeel in gespecialiseerde brandwondencentra die, naar men verwacht,

dit geneesmiddel zullen gebruiken en/of voorschrijven een specifieke training krijgen en een voorlichtingspakket ontvangen.

De vergunninghouder dient voor gecontroleerde distributie van dit geneesmiddel te zorgen zodat wordt gegarandeerd dat het product pas beschikbaar is voor gebruik in een centrum als ten minste één chirurg in het centrum de formele training in het gebruik van dit geneesmiddel heeft gekregen. Dit is in aanvulling op het voorlichtingsmateriaal dat alle potentiële gebruikers dienen te krijgen.

Het voorlichtingspakket dient het volgende te bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken en Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
- Informatiepakket voor medisch personeel

Het informatiepakket voor medisch personeel dient een stapsgewijze handleiding voor de behandeling te zijn die informatie bevat over de volgende hoofdelementen:

Voorafgaand aan het voorschrijven van dit geneesmiddel

- De beperking bij volwassenen en kinderen/adolescenten > 3 jaar oud tot 15% TBSA voor het totale gebied dat kan worden behandeld; de beperking bij kinderen van 0-3 jaar oud tot 10% TBSA
- Het risico van allergische reactie en kruisreactiviteit, en de contra-indicatie bij patiënten die allergisch zijn voor ananas en papaïne of voor een eerdere toepassing van het product
- Het risico van verhoogde mortaliteit bij patiënten met cardiopulmonale aandoeningen

Voorafgaand aan het aanbrengen van dit geneesmiddel

- De noodzaak van pijnbehandeling
- De noodzaak van het reinigen en klaarmaken van de wond, voorafgaand aan de behandeling, met
 - Het aanbrengen van een in een antibacteriële oplossing gedrenkt verband gedurende 2 uur voordat het geneesmiddel wordt aangebracht
 - Bescherming van omliggende huidgebieden
- De wijze van bereiding van het geneesmiddel en het aanbrengen ervan op het wondgebied

Na het aanbrengen van dit geneesmiddel

- Dit geneesmiddel en het opgeloste dode weefsel verwijderen
- Beoordeling van de wond en de waarschuwing dat de behandeling niet mag worden herhaald
- De wondbehandeling, na behandeling met dit geneesmiddel, met
 - Het aanbrengen van een in een antibacteriële oplossing gedrenkt verband gedurende 2 uur
 - Zo snel mogelijk na debridement transplantaties uitvoeren
- Het feit dat dit geneesmiddel kan leiden tot een allergische reactie, een verhoogde bloedingsneiging en ernstige lokale irritatie, en dat patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen daarvan
- Het feit dat patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van wond- en systemische infecties

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NexoBrid 2 g poeder en gel voor gel
concentraat van in bromelaine verrijkte proteolytische enzymen

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Één flacon bevat 2 g concentraat van in bromelaine verrijkte proteolytische enzymen, overeenkomend met 0,09 g/g concentraat van in bromelaine verrijkte proteolytische enzymen na mengen (of 2 g/22 g gel).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen voor het poeder: azijnzuur, ammoniumsulfaat.
Hulpstoffen voor de gel: carbomeer 980, dinatriumfosfaat (watervrij), natriumhydroxide, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en gel voor gel

1 flacon met 2 g poeder

1 fles met 20 g gel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Poeder en gel moeten vóór aanbrengen worden gemengd.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Rechtop bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/803/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

NexoBrid-poeder (flacon)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NexoBrid 2 g poeder
concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDEEL

Eén flacon bevat 2 g concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen, overeenkomend met 0,09 g/g concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen na mengen (of 2 g/22 g gel).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: azijnzuur, ammoniumsulfaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder
2 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Poeder en gel moeten vóór aanbrengen worden gemengd.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/803/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Gel voor NexoBrid-poeder

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gel voor NexoBrid 2 g

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen: 0,09 g/g (of 2 g/22 g gel) na mengen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: carbomeer 980, dinatriumfosfaat (watervrij), natriumhydroxide, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Gel
20 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Poeder en gel moeten vóór aanbrengen worden gemengd.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Rechtop bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/803/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NexoBrid 5 g poeder en gel voor gel
concentraat van in bromelaine verrijkte proteolytische enzymen

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Één flacon bevat 5 g concentraat van in bromelaine verrijkte proteolytische enzymen, overeenkomend met 0,09 g/g concentraat van in bromelaine verrijkte proteolytische enzymen na mengen (of 5 g/55 g gel).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen voor het poeder: azijnzuur, ammoniumsulfaat.
Hulpstoffen voor de gel: carbomeer 980, dinatriumfosfaat (watervrij), natriumhydroxide, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en gel voor gel

1 flacon met 5 g poeder

1 fles met 50 g gel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Poeder en gel moeten vóór aanbrengen worden gemengd.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Rechtop bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/803/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

NexoBrid-poeder (flacon)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NexoBrid 5 g poeder
concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDEEL

Één flacon bevat 5 g concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen, overeenkomend met 0,09 g/g concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen na mengen (of 5 g/55 g gel).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: azijnzuur, ammoniumsulfaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder
5 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Poeder en gel moeten vóór aanbrengen worden gemengd.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/803/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Gel voor NexoBrid-poeder

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gel voor NexoBrid 5 g

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen: 0,09 g/g (of 5 g/55 g gel) na mengen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: carbomeer 980, dinatriumfosfaat (watervrij), natriumhydroxide, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Gel
50 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Poeder en gel moeten vóór aanbrengen worden gemengd.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Rechtop bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/803/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NexoBrid 2 g poeder en gel voor gel concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NexoBrid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet gebruikt worden of moet men er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NexoBrid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is NexoBrid?

NexoBrid bevat een mengsel van enzymen, namelijk “concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen”, dat wordt geproduceerd van een extract afkomstig van de stam van de ananasplant.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NexoBrid wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden tot 18 jaar om verbrand weefsel uit diepe of tweedegraadsbrandwonden van de huid te verwijderen.

Het gebruik van NexoBrid kan ertoe leiden dat er minder noodzaak is voor het chirurgisch verwijderen van brandwondenweefsel of dat dit in mindere mate moet gebeuren, en/of kan ertoe leiden dat er minder noodzaak is voor huidtransplantatie.

2. Wanneer mag dit middel niet gebruikt worden of moet men er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet gebruikt worden?

- U bent of uw kind is allergisch voor bromelaïne.
- U bent of uw kind is allergisch voor ananas.
- U bent of uw kind is allergisch voor papaja/papaïne.
- U bent of uw kind is allergisch voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

Wanneer moet men extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit middel wordt gebruikt als:

- u of uw kind een hartaandoening heeft;
- u of uw kind diabetes (suikerziekte) heeft;
- u of uw kind een actieve maagzweer heeft;
- u of uw kind een vaatziekte (met afsluiting van een bloedvat) heeft;
- u of uw kind vergrote aderen heeft in het gebied dicht bij de brandwond;
- u of uw kind implantaten of een pacemaker of een vaatshunt heeft;
- u of uw kind bloedingsproblemen heeft of bloedverduunners gebruikt;

- uw wond(en) of de wond(en) van uw kind in contact is/zijn gekomen met chemische of andere gevaarlijke stoffen;
- u of uw kind een longaandoening heeft;
- uw long of de long van uw kind werd beschadigd of mogelijk werd beschadigd door het inademen van rook;
- u allergisch bent of uw kind allergisch is voor latex, bijensteken of olijfboompollen. In dat geval kunt u of kan uw kind ook allergische reacties vertonen op NexoBrid.

Allergische reacties kunnen leiden tot, bijvoorbeeld, ademhalingsproblemen, opgezwollen huid, netelroos, andere huidreacties, roodheid van de huid, lage bloeddruk, snelle hartslag en buikklachten of een combinatie van dergelijke effecten. Als u of uw kind een van deze klachten of symptomen opmerkt, moet u uw arts of zorgverlener onmiddellijk inlichten.

Allergische reacties kunnen ernstig zijn en moeten medisch worden behandeld.

In geval van aanraking met de huid moet NexoBrid met water worden weggespoeld. Daardoor zal de kans op een allergische reactie op NexoBrid minder waarschijnlijk zijn.

Het gebruik van NexoBrid om verbrand weefsel te verwijderen, kan leiden tot koorts, ontsteking van de wond of wondinfectie en mogelijk tot een algemene infectie. Het is mogelijk dat u of uw kind regelmatig wordt gecontroleerd voor deze aandoeningen en dat u of uw kind geneesmiddelen krijgt om infecties te voorkomen of te behandelen.

NexoBrid kan ertoe leiden dat het bloed minder goed stolt, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. NexoBrid moet met voorzichtigheid worden gebruikt als u of uw kind wordt behandeld met geneesmiddelen die het stollingsvermogen van het bloed verminderen (zogenaamde bloedverduunners) of als u of uw kind een algemene neiging tot bloeden, een maagzweer, bloedvergiftiging of een andere aandoening heeft die ertoe zou kunnen leiden dat u of uw kind gaat bloeden. Na een behandeling met NexoBrid is het mogelijk dat uw arts het bloedstollingsvermogen controleert.

Rechtstreeks contact van NexoBrid met de ogen moet worden vermeden. Als NexoBrid in de ogen terecht komt, moeten de ogen gedurende minstens 15 minuten met veel water worden gespoeld.

Om problemen met de wondgenezing te voorkomen, zal de behandelde brandwond zo snel mogelijk met tijdelijke of definitieve huidsubstituten of verbanden worden afgedekt.

NexoBrid mag niet worden gebruikt op chemische brandwonden, brandwonden door elektriciteit, brandwonden op de voeten van patiënten met diabetes (suikerziekte) of een occlusieve vaatziekte, op besmette wonden en wonden waarbij NexoBrid in contact zou kunnen komen met lichaamsvreemde materialen (bijvoorbeeld implantaten, pacemakers en shunts) of grote bloedvaten, de ogen of andere belangrijke lichaamsdelen. NexoBrid moet met voorzichtigheid worden gebruikt in gebieden met spataderen (vergroete, verdraaide aderen) om het risico op een bloeding daaruit te voorkomen.

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast NexoBrid nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Uw arts zal voorzichtig zijn en letten op verschijnselen van verminderde bloedstolling of bloedingen wanneer hij of zij andere geneesmiddelen voorschrijft die een invloed hebben op de bloedstolling, omdat NexoBrid de bloedstolling kan verminderen.

NexoBrid kan:

- de effecten versterken van bepaalde geneesmiddelen die inactief worden gemaakt door een leverenzym dat CYP2C8 en CYP2C9 wordt genoemd. Dat komt omdat NexoBrid vanuit de brandwond in de bloedbaan opgenomen kan worden. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn:
 - amiodaron (wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde vormen van een onregelmatige hartslag),

- amodiaquine en chloroquine (worden gebruikt voor de behandeling van malaria en sommige ontstekingsvormen),
- fluvastatine (wordt gebruikt voor de behandeling van hoge cholesterol),
- pioglitazon, repaglinide, tolbutamide en glipizide (worden gebruikt voor de behandeling van diabetes),
- paclitaxel (wordt gebruikt voor de behandeling van kanker),
- torasemide (wordt gebruikt om de urinestroom te verhogen),
- ibuprofen (wordt gebruikt voor de behandeling van koorts, pijn en sommige ontstekingsvormen),
- losartan (wordt gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk),
- celecoxib (wordt gebruikt voor de behandeling van sommige ontstekingsvormen),
- warfarine (wordt gebruikt voor de vermindering van de bloedstolling), en
- fenytoïne (wordt gebruikt voor de behandeling van epilepsie).
- uw reactie of de reactie van uw kind op de kankergeneesmiddelen fluoro-uracil en vincristine versterken.
- leiden tot een ongewenste daling van de bloeddruk wanneer u of uw kind wordt behandeld met geneesmiddelen, ACE-remmers genoemd, die gebruikt worden als behandeling van een hoge bloeddruk en andere aandoeningen.
- sufheid verergeren wanneer het tegelijkertijd wordt gebruikt met geneesmiddelen die sufheid kunnen veroorzaken. Deze geneesmiddelen zijn bijvoorbeeld slaapmiddelen, zogeheten kalmeringsmiddelen, bepaalde pijnstillende middelen en antidepressiva.
- Zilver sulfadiazine of povidonjodium op de plaats van de wond kunnen de werkzaamheid van het middel verminderen.

Als u niet zeker bent of u of uw kind een van de hierboven vermelde geneesmiddelen inneemt, raadpleeg dan uw arts voordat NexoBrid wordt gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van NexoBrid tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

Als voorzorgsmaatregel mag u geen borstvoeding geven gedurende minstens 4 dagen nadat NexoBrid werd aangebracht.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt.

3. Hoe wordt dit middel gebruikt?

NexoBrid is bestemd voor gebruik door specialisten in brandwondencentra. Het zal vlak vóór gebruik worden bereid en aangebracht door een arts of door ander medisch personeel.

2 g NexoBrid-poeder vermengd met 20 g gel wordt met een dikte van 1,5 tot 3 millimeter aangebracht op een brandwondengebied van 1 procent van het lichaamsoppervlak van een volwassen patiënt.

Het moet 4 uur lang op zijn plaats blijven en daarna worden verwijderd. Een tweede of daaropvolgende toepassing wordt niet aanbevolen.

- NexoBrid mag op hoogstens 15% van het totale lichaamsoppervlak worden aangebracht bij volwassenen en kinderen/jongeren van 4-18 jaar.
- Bij kinderen van 0-3 jaar oud mag dit geneesmiddel op hoogstens 10% van het totale lichaamsoppervlak worden aangebracht.

Instructies voor de bereiding van de NexoBrid-gel worden achteraan deze bijsluiter gegeven in de rubriek die bestemd is voor medisch personeel.

Voordat het op een brandwond wordt aangebracht, wordt NexoBrid-poeder tot een gel gemengd. Het moet binnen 15 minuten na mengen worden gebruikt.

- NexoBrid zal worden aangebracht op een brandwondengebied dat schoon en vochtig is en dat geen blaren vertoont.
- Andere geneesmiddelen (zoals zilversulfadiazine of povidonjodium) zullen van het wondgebied worden verwijderd voordat NexoBrid wordt aangebracht.
- Voordat NexoBrid wordt aangebracht, zal gedurende 2 uur een in een antibacteriële oplossing gedrenkt verband worden aangebracht.
- Minstens 15 minuten voordat NexoBrid wordt aangebracht en voordat het wordt verwijderd, zult u of uw kind geschikte geneesmiddelen krijgen om pijn te voorkomen en te behandelen.
- Nadat NexoBrid en dood weefsel van de wond zijn verwijderd, zal een in een antibacteriële oplossing gedrenkt verband nog eens 2 uur worden aangebracht.
- De flacon die het poeder bevat, de fles met de gel en de bereide gemengde gel zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Is er te veel van dit middel gebruikt?

Als te veel NexoBrid-gel op een brandwond is aangebracht, kan de overtollige gel worden weggeveegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties op NexoBrid kunnen voorkomen en kunnen leiden tot, bijvoorbeeld, ademhalingsproblemen, opgezwollen huid, netelroos, roodheid van de huid, lage bloeddruk, snelle hartslag en misselijkheid/overgeven/maagkramp of een combinatie van dergelijke effecten. Als u of uw kind een van deze symptomen of klachten opmerkt, moet u uw arts of zorgverlener onmiddellijk inlichten.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Koorts

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Pijn in het behandelde gebied van de brandwond (zelfs als geneesmiddelen worden gebruikt om pijn, als gevolg van het verwijderen van verbrand weefsel te voorkomen of te verlichten)
- Infectie van de brandwond, waaronder infectie van de huid rond de wond (cellulitis)
- Complicaties van de wond, waaronder dieper worden van de wond, opengaan van de wond, wonden die uitdrogen en kapot gaan, niet goed genezen van huidtransplantaten
- Huiduitslag of rode huid in het gebied rond de brandwond
- Niet-ernstige allergische reacties, zoals huiduitslag
- Snelle hartslag
- Jeuk in het gebied van de brandwond. Jeuk in het gebied van de brandwond komt zeer frequent voor als onderdeel van het normale genezingsproces van de brandwond.

Soms

- Blauwe plek in het wondgebied

Niet-bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de flacon, fles en doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

NexoBrid moet rechtop worden bewaard zodat de gel onderin in de fles blijft en moet worden bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren.

NexoBrid moet na mengen van het poeder met de gel binnen 15 minuten worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel (in het poeder in de flacon) is een concentraat van in bromelaine verrijkte proteolytische enzymen: één flacon bevat 2 g, na mengen overeenkomend met 0,09 g/g concentraat van in bromelaine verrijkte proteolytische enzymen.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - o voor het poeder: ammoniumsulfaat en azijnzuur;
 - o voor de gel: carbomeer 980, dinatriumfosfaat (watervrij), natriumhydroxide en water voor injectie.

Hoe ziet NexoBrid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel wordt geleverd als een poeder en gel voor gel (poeder in een flacon (2 g) en gel in een fles (20 g)), verpakkingsgrootte van 1 (een verpakking bevat één flacon met poeder en één fles met gel).

Het poeder is gebroken wit tot enigszins geelbruin. De gel is helder en kleurloos.

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Bereiding en toediening

Vanuit microbiologisch standpunt en vermits de enzymatische activiteit van het product geleidelijk aan afneemt na mengen, moet het gereconstitueerde product onmiddellijk na bereiding (binnen 15 minuten) worden gebruikt.

NexoBrid moet worden aangebracht op een schoon, keratinevrij (blaren zijn verwijderd) en vochtig wondgebied.

Lokaal aangebrachte geneesmiddelen (zoals zilversulfadiazine of povidonjodium) op de plaats van de wond, moeten worden verwijderd en de wond moet worden gereinigd voordat NexoBrid wordt aangebracht.

Patiënt en wondgebied klaarmaken

- Een totaal wondgebied van hoogstens 15% TBSA kan met NexoBrid worden behandeld bij volwassenen en kinderen/adolescenten > 3 jaar oud; bij kinderen van 0-3 jaar oud kan hoogstens 10% TBSA worden behandeld.
- Enzymatisch debridement is een pijnlijke procedure en vereist voldoende analgesie en/of anesthesie. Pijnbehandeling moet worden gebruikt, zoals doorgaans wordt toegepast bij vervanging van een groot oppervlak met verband; de pijnbestrijding moet minstens 15 minuten vóór het aanbrengen van NexoBrid worden gestart.
- De wond moet zorgvuldig worden gereinigd en de oppervlakkige keratinelaag of blaren van het wondgebied moet/moeten worden verwijderd, omdat keratine voorkomt dat dood weefsel rechtstreeks in aanraking kan komen met NexoBrid en dat dood weefsel door NexoBrid kan worden verwijderd.
- Een met een antibacteriële oplossing doordrenkt verband moet gedurende 2 uur worden aangebracht.
- Alle lokaal aangebrachte, antibacteriële geneesmiddelen moeten worden verwijderd voordat NexoBrid wordt aangebracht. Antibacteriële geneesmiddelen die achterblijven, kunnen de werking van NexoBrid verminderen, doordat de werkzaamheid ervan vermindert.
- Rondom het gebied waarvan u dood weefsel wilt verwijderen, moet een klevende barrière met een steriele paraffinezalf worden aangebracht door die enkele centimeters buiten het te behandelen gebied aan te brengen (met behulp van een doseerapparaat). De paraffinelaag mag niet in aanraking komen met het te behandelen gebied om te vermijden dat die dood weefsel zou bedekken en daardoor voorkomt dat dood weefsel rechtstreeks in aanraking kan komen met NexoBrid.

Om mogelijke irritatie van geschaafde huid en mogelijke bloeding van het wondbed te voorkomen bij accidenteel contact met NexoBrid, moeten acute wondomgevingen zoals scheurwonden of incisies in dood weefsel worden beschermd met een laag van een steriele, vette zalf of een vet verband (bijvoorbeeld petrolatumgaas).

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt in gebieden met spataderen om erosie van de aderwand en het risico op een bloeding te voorkomen.

- Steriele, isotone natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) moet op de brandwond worden gesproeid. Tijdens de aanbrengprocedure moet de wond vochtig worden gehouden.

NexoBrid-gel bereiden (poeder met gel mengen)

- Het NexoBrid-poeder en de gel zijn steriel. Een aseptische techniek moet worden gebruikt voor het mengen van het NexoBrid-poeder met de gel. Het poeder mag niet worden geïnhaleerd. Het dragen van handschoenen en beschermende kleding, evenals een beschermende bril en een chirurgisch masker is vereist.
- De flacon met het NexoBrid-poeder moet voorzichtig worden geopend door de aluminium dop eraf te trekken en de rubberen stop te verwijderen.
- Bij het openen van de fles met gel moet worden gecontroleerd of de kindveilige ring van de dop van de fles loslaat. Als de kindveilige ring al is losgekomen van de dop voordat de fles werd geopend, moet de fles met de gel worden weggegooid en moet een andere, nieuwe fles met gel worden gebruikt.
- NexoBrid-poeder wordt vervolgens in de overeenstemmende fles met gel overgebracht.
- NexoBrid-poeder en de gel moeten zorgvuldig worden gemengd tot een gelijkmatig, enigszins geelbruin tot lichtbruin mengsel wordt verkregen. Doorgaans moeten het NexoBrid-poeder en de gel gedurende 1 tot 2 minuten worden gemengd.
- NexoBrid-gel moet bij het bed van de patiënt worden bereid.

NexoBrid aanbrengen

- Bevochtig het te behandelen gebied door steriele zoutoplossing te sproeien op het gebied omgeven door de klevende barrière van vette zalf.
- Binnen 15 minuten na mengen moet NexoBrid lokaal op de brandwond worden aangebracht, bij een dikte van 1,5 tot 3 millimeter.
- Vervolgens moet de wond worden bedekt met een steriel, afsluitend filmverband dat zich hecht aan het steriele, klevende barrièremateriaal dat volgens de hierboven vermelde instructies wordt aangebracht (zie *Patiënt en wondgebied klaarmaken*). De NexoBrid-gel moet het volledige afsluitend verband vullen, waarbij extra voorzichtigheid geboden is zodat er geen lucht onder dit afsluitende verband blijft. Door zacht te drukken op het afsluitende verband ter hoogte van het gebied dat in aanraking komt met de klevende barrière, kan adhesie worden gegarandeerd tussen de afsluitende film en de steriele, klevende barrière en wordt volledige insluiting van NexoBrid op het te behandelen gebied bereikt.
- De verbonden wond moet worden bedekt met een los, dik, donzig verband dat met een zwachtel op zijn plaats wordt gehouden.
- Het verband moet 4 uur lang op zijn plaats blijven.

NexoBrid verwijderen

- Het verwijderen van NexoBrid is een pijnlijke procedure en vereist voldoende analgesie en/of anesthesie. De aangewezen, preventieve, analgetische geneesmiddelen moeten minstens 15 minuten vóór het aanbrengen van NexoBrid worden toegediend.
- Na een behandeling met NexoBrid gedurende 4 uur moet het afsluitende verband met aseptische technieken worden verwijderd.
- De klevende barrière moet met een steriel instrument met stompe rand (bijvoorbeeld een tongspatel) worden verwijderd.
- Losgekomen dood weefsel moet van de wond worden verwijderd door het weg te vegen met een steriel instrument met stompe rand.
- De wond moet eerst zorgvuldig worden schoongeveegd met een groot, steriel, droog gaas of doekje en daarna met een steriel gaas of doekje dat doordrenkt is met een steriele, isotone natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%). Over het behandelde gebied moet worden gewreven tot het oppervlak rozig wordt met bloedende stippen of tot het weefsel witachtig wordt. Door te wrijven zal vastgekleefd, onopgelost dood weefsel niet kunnen worden verwijderd in gebieden waar er nog dood weefsel achterblijft.

- Gedurende nog eens 2 uur moet een met een antibacteriële oplossing doordrenkt verband worden aangebracht.

Wondverzorging na debridement

- Het gedebrideerde gebied moet onmiddellijk worden bedekt met tijdelijke of permanente huidsubstituten of verband ter preventie van uitdroging en/of vorming van pseudodood weefsel en/of infectie.
- Voordat een permanente huidafdekking of tijdelijk huidsubstituut op een recent enzymatisch gedebrideerd gebied wordt aangebracht, moet een doorweekt nat-tot-droog verband worden aangebracht.
- Voordat de transplantaten en een primair verband worden aangebracht, moet het gedebrideerde bed worden gereinigd en ververs met bijvoorbeeld borstelen of schrapen zodat adhesie van het verband mogelijk gemaakt wordt.
- Op wonden met derdegraadsbrandwonden en diepe brandwonden moet zo snel mogelijk na debridement met NexoBrid autotransplantaat worden aangebracht. Er dient zorgvuldig overwogen te worden om permanente huidafdekking (bijvoorbeeld autotransplantaat) aan te brengen op diepe tweedegraadsbrandwonden kort nadat debridement met NexoBrid heeft plaatsgevonden.

Aanbevelingen voor een veilig gebruik

Elke flacon, gel of gereconstitueerde gel van NexoBrid mag voor slechts één patiënt worden gebruikt.

Er zijn meldingen van beroepsmatige blootstelling aan bromelaïne die leidt tot sensibilisatie. Sensibilisatie kan zijn ontstaan ten gevolge van inhalatie van bromelaïnepoeder. Allergische reacties op bromelaïne omvatten anafylactische reacties en andere onmiddellijke reacties met manifestaties, zoals bronchospasme, angio-oedeem, urticaria, en reacties van het slijmvlies en van het maagdarmsstelsel. Wanneer NexoBrid-poeder met de gel wordt gemengd, is de juiste werkwijze, met inbegrip van het dragen van handschoenen en beschermende kleding, evenals een beschermende bril en een chirurgisch masker, vereist. Het poeder mag niet worden geïnhaleerd.

Vermijd accidentele blootstelling van de ogen. Bij blootstelling van de ogen, moeten de blootgestelde ogen gedurende minstens 15 minuten worden gespoeld met ruime hoeveelheden water. In geval van blootstelling aan de huid, moet NexoBrid met water worden weggespoeld.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NexoBrid 5 g poeder en gel voor gel concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NexoBrid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet gebruikt worden of moet men er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NexoBrid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is NexoBrid?

NexoBrid bevat een mengsel van enzymen, namelijk “concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen”, dat wordt geproduceerd van een extract afkomstig van de stam van de ananasplant.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NexoBrid wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden tot 18 jaar om verbrand weefsel uit diepe of tweedegraadsbrandwonden van de huid te verwijderen.

Het gebruik van NexoBrid kan ertoe leiden dat er minder noodzaak is voor het chirurgisch verwijderen van brandwondenweefsel of dat dit in mindere mate moet gebeuren, en/of kan ertoe leiden dat er minder noodzaak is voor huidtransplantatie.

2. Wanneer mag dit middel niet gebruikt worden of moet men er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet gebruikt worden?

- U bent of uw kind is allergisch voor bromelaïne.
- U bent of uw kind is allergisch voor ananas.
- U bent of uw kind is allergisch voor papaja/papaïne.
- U bent of uw kind is allergisch voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

Wanneer moet men extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit middel wordt gebruikt als:

- u of uw kind een hartaandoening heeft;
- u of uw kind diabetes (suikerziekte) heeft;
- u of uw kind een actieve maagzweer heeft;
- u of uw kind een vaatziekte (met afsluiting van een bloedvat) heeft;
- u of uw kind vergrote aderen heeft in het gebied dicht bij de brandwond;
- u of uw kind implantaten of een pacemaker of een vaatshunt heeft;
- u of uw kind bloedingsproblemen heeft of bloedverduunners gebruikt;

- uw wond(en) of de wond(en) van uw kind in contact is/zijn gekomen met chemische of andere gevaarlijke stoffen;
- u of uw kind een longaandoening heeft;
- uw long of de long uw kind werd beschadigd of mogelijk werd beschadigd door het inademen van rook;
- u allergisch bent of uw kind allergisch is voor latex, bijensteken of olijfboompollen. In dat geval kunt u of kan uw kind ook allergische reacties vertonen op NexoBrid.

Allergische reacties kunnen leiden tot, bijvoorbeeld, ademhalingsproblemen, opgezwollen huid, netelroos, andere huidreacties, roodheid van de huid, lage bloeddruk, snelle hartslag en buikklachten of een combinatie van dergelijke effecten. Als u of uw kind een van deze klachten of symptomen opmerkt, moet u uw arts of zorgverlener onmiddellijk inlichten.

Allergische reacties kunnen ernstig zijn en moeten medisch worden behandeld.

In geval van aanraking met de huid moet NexoBrid met water worden weggespoeld. Daardoor zal de kans op een allergische reactie op NexoBrid minder waarschijnlijk zijn.

Het gebruik van NexoBrid om verbrand weefsel te verwijderen, kan leiden tot koorts, ontsteking van de wond of wondinfectie en mogelijk tot een algemene infectie. Het is mogelijk dat u of uw kind regelmatig wordt gecontroleerd voor deze aandoeningen en dat u of uw kind geneesmiddelen krijgt om infecties te voorkomen of te behandelen.

NexoBrid kan ertoe leiden dat het bloed minder goed stolt, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. NexoBrid moet met voorzichtigheid worden gebruikt als u of uw kind wordt behandeld met geneesmiddelen die het stollingsvermogen van het bloed verminderen (zogenaamde bloedverduunners) of als u of uw kind een algemene neiging tot bloeden, een maagzweer, bloedvergiftiging of een andere aandoening heeft die ertoe zou kunnen leiden dat u of uw kind gaat bloeden. Na een behandeling met NexoBrid is het mogelijk dat uw arts het bloedstollingsvermogen controleert.

Rechtstreeks contact van NexoBrid met de ogen moet worden vermeden. Als NexoBrid in de ogen terechtkomt, moeten de ogen gedurende minstens 15 minuten met veel water worden gespoeld.

Om problemen met de wondgenezing te voorkomen, zal de behandelde brandwond zo snel mogelijk met tijdelijke of definitieve huidsubstituten of verbanden worden afgedekt.

NexoBrid mag niet worden gebruikt op chemische brandwonden, brandwonden door elektriciteit, brandwonden op de voeten van patiënten met diabetes (suikerziekte) of een occlusieve vaatziekte, op besmette wonden en wonden waarbij NexoBrid in contact zou kunnen komen met lichaamsvreemde materialen (bijvoorbeeld implantaten, pacemakers en shunts) of grote bloedvaten, de ogen of andere belangrijke lichaamsdelen. NexoBrid moet met voorzichtigheid worden gebruikt in gebieden met spataderen (vergroete, verdraaide aderen) om het risico op een bloeding daaruit te voorkomen.

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast NexoBrid nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Uw arts zal voorzichtig zijn en letten op verschijnselen van verminderde bloedstolling of bloedingen wanneer hij of zij andere geneesmiddelen voorschrijft die een invloed hebben op de bloedstolling, omdat NexoBrid de bloedstolling kan verminderen.

NexoBrid kan:

- de effecten versterken van bepaalde geneesmiddelen die inactief worden gemaakt door een leverenzym dat CYP2C8 en CYP2C9 wordt genoemd. Dat komt omdat NexoBrid vanuit de brandwond in de bloedbaan opgenomen kan worden. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn:
 - amiodaron (wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde vormen van een onregelmatige hartslag),

- amodiaquine en chloroquine (worden gebruikt voor de behandeling van malaria en sommige ontstekingsvormen),
- fluvastatine (wordt gebruikt voor de behandeling van hoge cholesterol),
- pioglitazon, repaglinide, tolbutamide en glipizide (worden gebruikt voor de behandeling van diabetes),
- paclitaxel (wordt gebruikt voor de behandeling van kanker),
- torasemide (wordt gebruikt om de urinestroom te verhogen),
- ibuprofen (wordt gebruikt voor de behandeling van koorts, pijn en sommige ontstekingsvormen),
- losartan (wordt gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk),
- celecoxib (wordt gebruikt voor de behandeling van sommige ontstekingsvormen),
- warfarine (wordt gebruikt voor de vermindering van de bloedstolling), en
- fenytoïne (wordt gebruikt voor de behandeling van epilepsie).
- uw reactie of de reactie van uw kind op de kankergeneesmiddelen fluoro-uracil en vincristine versterken.
- leiden tot een ongewenste daling van de bloeddruk wanneer u of uw kind wordt behandeld met geneesmiddelen, ACE-remmers genoemd, die gebruikt worden als behandeling van een hoge bloeddruk en andere aandoeningen.
- sufheid verergeren wanneer het tegelijkertijd wordt gebruikt met geneesmiddelen die sufheid kunnen veroorzaken. Deze geneesmiddelen zijn bijvoorbeeld slaapmiddelen, zogeheten kalmeringsmiddelen, bepaalde pijnstillende middelen en antidepressiva.
- Zilver sulfadiazine of povidonjodium op de plaats van de wond kunnen de werkzaamheid van het middel verminderen.

Als u niet zeker bent of u of uw kind een van de hierboven vermelde geneesmiddelen inneemt, raadpleeg dan uw arts voordat NexoBrid wordt gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van NexoBrid tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

Als voorzorgsmaatregel mag u geen borstvoeding geven gedurende minstens 4 dagen nadat NexoBrid werd aangebracht.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt.

3. Hoe wordt dit middel gebruikt?

NexoBrid is bestemd voor gebruik door specialisten in brandwondencentra. Het zal vlak vóór gebruik worden bereid en aangebracht door een arts of door ander medisch personeel.

5 g NexoBrid-poeder vermengd met 50 g gel wordt met een dikte van 1,5 tot 3 millimeter aangebracht op een brandwondengebied van 2,5 procent van het lichaamsoppervlak van een volwassen patiënt.

Het moet 4 uur lang op zijn plaats blijven en daarna worden verwijderd. Een tweede of daaropvolgende toepassing wordt niet aanbevolen.

- NexoBrid mag op hoogstens 15% van het totale lichaamsoppervlak worden aangebracht bij volwassenen en kinderen/jongeren van 4-18 jaar.
- Bij kinderen van 0-3 jaar oud mag dit geneesmiddel op hoogstens 10% van het totale lichaamsoppervlak worden aangebracht.

Instructies voor de bereiding van de NexoBrid-gel worden achteraan deze bijsluiters gegeven in de rubriek die bestemd is voor medisch personeel.

Voordat het op een brandwond wordt aangebracht, wordt NexoBrid-poeder tot een gel gemengd. Het moet binnen 15 minuten na mengen worden gebruikt.

- NexoBrid zal worden aangebracht op een brandwondengebied dat schoon en vochtig is en dat geen blaren vertoont.
- Andere geneesmiddelen (zoals zilver sulfadiazine of povidonjodium) zullen van het wondgebied worden verwijderd voordat NexoBrid wordt aangebracht.
- Voordat NexoBrid wordt aangebracht, zal gedurende 2 uur een in een antibacteriële oplossing gedrenkt verband worden aangebracht.
- Minstens 15 minuten voordat NexoBrid wordt aangebracht en voordat het wordt verwijderd, zult u of uw kind geschikte geneesmiddelen krijgen om pijn te voorkomen en te behandelen.
- Nadat NexoBrid en dood weefsel van de wond zijn verwijderd, zal een in een antibacteriële oplossing gedrenkt verband nog eens 2 uur worden aangebracht.
- De flacon die het poeder bevat, de fles met de gel en de bereide gemengde gel zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Is er te veel van dit middel gebruikt?

Als te veel NexoBrid-gel op een brandwond is aangebracht, kan de overtollige gel worden weggeveegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties op NexoBrid kunnen voorkomen en kunnen leiden tot, bijvoorbeeld, ademhalingsproblemen, opgezwollen huid, netelroos, roodheid van de huid, lage bloeddruk, snelle hartslag en misselijkheid/overgeven/maagkramp of een combinatie van dergelijke effecten. Als u of uw kind een van deze symptomen of klachten opmerkt, moet u uw arts of zorgverlener onmiddellijk inlichten.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Koorts

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Pijn in het behandelde gebied van de brandwond (zelfs als geneesmiddelen worden gebruikt om pijn, als gevolg van het verwijderen van verbrand weefsel te voorkomen of te verlichten)
- Infectie van de brandwond, waaronder infectie van de huid rond de wond (cellulitis)
- Complicaties van de wond, waaronder dieper worden van de wond, opengaan van de wond, wonden die uitdrogen en kapot gaan, niet goed genezen van huidtransplantaten
- Huiduitslag of rode huid in het gebied rond de brandwond
- Niet-ernstige allergische reacties, zoals huiduitslag
- Snelle hartslag
- Jeuk in het gebied van de brandwond. Jeuk in het gebied van de brandwond komt zeer frequent voor als onderdeel van het normale genezingsproces van de brandwond.

Soms

- Blauwe plek in het wondgebied

Niet-bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de flacon, fles en doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

NexoBrid moet rechtop worden bewaard zodat de gel onderin in de fles blijft en moet worden bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

NexoBrid moet na mengen van het poeder met de gel binnen 15 minuten worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel (in het poeder in de flacon) is een concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen: één flacon bevat 5 g, na mengen overeenkomend met 0,09 g/g concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - o voor het poeder: ammoniumsulfaat en azijnzuur;
 - o voor de gel: carbomeer 980, dinatriumfosfaat (watervrij), natriumhydroxide en water voor injectie.

Hoe ziet NexoBrid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel wordt geleverd als een poeder en gel voor gel (poeder in een flacon (5 g) en gel in een fles (50 g)), verpakkingsgrootte van 1 (een verpakking bevat één flacon met poeder en één fles met gel).

Het poeder is gebroken wit tot enigszins geelbruin. De gel is helder en kleurloos.

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

MediWound Germany GmbH
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Duitsland

e-mail: info@mediwound.com

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Bereiding en toediening

Vanuit microbiologisch standpunt en vermits de enzymatische activiteit van het product geleidelijk aan afneemt na mengen, moet het gereconstitueerde product onmiddellijk na bereiding (binnen 15 minuten) worden gebruikt.

NexoBrid moet worden aangebracht op een schoon, keratinevrij (blaren zijn verwijderd) en vochtig wondgebied.

Lokaal aangebrachte geneesmiddelen (zoals zilver sulfadiazine of povidonjodium) op de plaats van de wond, moeten worden verwijderd en de wond moet worden gereinigd voordat NexoBrid wordt aangebracht.

Patiënt en wondgebied klaarmaken

- Een totaal wondgebied van hoogstens 15% TBSA kan met NexoBrid worden behandeld bij volwassenen en kinderen/adolescenten > 3 jaar oud; bij kinderen van 0-3 jaar oud kan hoogstens 10% TBSA worden behandeld.
- Enzymatisch debridement is een pijnlijke procedure en vereist voldoende analgesie en/of anesthesie. Pijnbehandeling moet worden gebruikt, zoals doorgaans wordt toegepast bij vervanging van een groot oppervlak met verband; de pijnbestrijding moet minstens 15 minuten vóór het aanbrengen van NexoBrid worden gestart.
- De wond moet zorgvuldig worden gereinigd en de oppervlakkige keratinelaag of blaren van het wondgebied moet/moeten worden verwijderd, omdat keratine voorkomt dat dood weefsel rechtstreeks in aanraking kan komen met NexoBrid en dat dood weefsel door NexoBrid kan worden verwijderd.
- Een met een antibacteriële oplossing doordrenkt verband moet gedurende 2 uur worden aangebracht.
- Alle lokaal aangebrachte, antibacteriële geneesmiddelen moeten worden verwijderd voordat NexoBrid wordt aangebracht. Antibacteriële geneesmiddelen die achterblijven, kunnen de werking van NexoBrid verminderen, doordat de werkzaamheid ervan vermindert.
- Rondom het gebied waarvan u dood weefsel wilt verwijderen, moet een klevende barrière met een steriele paraffinezalf worden aangebracht door die enkele centimeters buiten het te behandelen gebied aan te brengen (met behulp van een doseerapparaat). De paraffinelaag mag niet in aanraking komen met het te behandelen gebied om te vermijden dat die dood weefsel zou bedekken en daardoor voorkomt dat dood weefsel rechtstreeks in aanraking kan komen met NexoBrid.

Om mogelijke irritatie van geschaafde huid en mogelijke bloeding van het wondbed te voorkomen bij accidenteel contact met NexoBrid, moeten acute wondomgevingen zoals

scheurwonden of incisies in dood weefsel worden beschermd met een laag van een steriele, vette zalf of een vet verband (bijvoorbeeld petrolatumgaas). Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt in gebieden met spataderen om erosie van de aderwand en het risico op een bloeding te voorkomen.

- Steriele, isotone natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) moet op de brandwond worden gesproeid. Tijdens de aanbrengprocedure moet de wond vochtig worden gehouden.

NexoBrid-gel bereiden (poeder met gel mengen)

- Het NexoBrid-poeder en de gel zijn steriel. Een aseptische techniek moet worden gebruikt voor het mengen van het NexoBrid-poeder met de gel. Het poeder mag niet worden geïnhaleerd. Het dragen van handschoenen en beschermende kleding, evenals een beschermende bril en een chirurgisch masker is vereist.
- De flacon met het NexoBrid-poeder moet voorzichtig worden geopend door de aluminium dop eraf te trekken en de rubberen stop te verwijderen.
- Bij het openen van de fles met gel moet worden gecontroleerd of de kindveilige ring van de dop van de fles loslaat. Als de kindveilige ring al is losgekomen van de dop voordat de fles werd geopend, moet de fles met de gel worden weggegooid en moet een andere, nieuwe fles met gel worden gebruikt.
- NexoBrid-poeder wordt vervolgens in de overeenstemmende fles met gel overgebracht.
- NexoBrid-poeder en de gel moeten zorgvuldig worden gemengd tot een gelijkmatig, enigszins geelbruin tot lichtbruin mengsel wordt verkregen. Doorgaans moeten het NexoBrid-poeder en de gel gedurende 1 tot 2 minuten worden gemengd.
- NexoBrid-gel moet bij het bed van de patiënt worden bereid.

NexoBrid aanbrengen

- Bevochtig het te behandelen gebied door steriele zoutoplossing te sproeien op het gebied omgeven door de klevende barrière van vette zalf.
- Binnen 15 minuten na mengen moet NexoBrid lokaal op de brandwond worden aangebracht, bij een dikte van 1,5 tot 3 millimeter.
- Vervolgens moet de wond worden bedekt met een steriel, afsluitend filmverband dat zich hecht aan het steriele, klevende barrièremateriaal dat volgens de hierboven vermelde instructies wordt aangebracht (zie *Patiënt en wondgebied klaarmaken*). De NexoBrid-gel moet het volledige afsluitend verband vullen, waarbij extra voorzichtigheid geboden is zodat er geen lucht onder dit afsluitende verband blijft. Door zacht te drukken op het afsluitende verband ter hoogte van het gebied dat in aanraking komt met de klevende barrière, kan adhesie worden gegarandeerd tussen de afsluitende film en de steriele, klevende barrière en wordt volledige insluiting van NexoBrid op het te behandelen gebied bereikt.
- De verbonden wond moet worden bedekt met een los, dik, donzig verband dat met een zwachtel op zijn plaats wordt gehouden.
- Het verband moet 4 uur lang op zijn plaats blijven.

NexoBrid verwijderen

- Het verwijderen van NexoBrid is een pijnlijke procedure en vereist voldoende analgesie en/of anesthesie. De aangewezen, preventieve, analgetische geneesmiddelen moeten minstens 15 minuten vóór het aanbrengen van NexoBrid worden toegediend.
- Na een behandeling met NexoBrid gedurende 4 uur moet het afsluitende verband met aseptische technieken worden verwijderd.
- De klevende barrière moet met een steriel instrument met stompe rand (bijvoorbeeld een tongspatel) worden verwijderd.
- Losgekomen dood weefsel moet van de wond worden verwijderd door het weg te vegen met een steriel instrument met stompe rand.
- De wond moet eerst zorgvuldig worden schoongeveegd met een groot, steriel, droog gaas of doekje en daarna met een steriel gaas of doekje dat doordrenkt is met een steriele, isotone natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%). Over het behandelde gebied moet worden gewreven tot het oppervlak rozig wordt met bloedende stippen of tot het weefsel witachtig wordt. Door te

wrijven zal vastgekleefd, onopgelost dood weefsel niet kunnen worden verwijderd in gebieden waar er nog dood weefsel achterblijft.

- Gedurende nog eens 2 uur moet een met een antibacteriële oplossing doordrenkt verband worden aangebracht.

Wondverzorging na debridement

- Het gedebrideerde gebied moet onmiddellijk worden bedekt met tijdelijke of permanente huidsubstituten of verband ter preventie van uitdroging en/of vorming van pseudodood weefsel en/of infectie.
- Voordat een permanente huidafdekking of tijdelijk huidsubstituut op een recent enzymatisch gedebrideerd gebied wordt aangebracht, moet een doorweekt nat-tot-droog verband worden aangebracht.
- Voordat de transplantaten en een primair verband worden aangebracht, moet het gedebrideerde bed worden gereinigd en verversd met bijvoorbeeld borstelen of schrapen zodat adhesie van het verband mogelijk gemaakt wordt.
- Op wonden met derdegraadsbrandwonden en diepe brandwonden moet zo snel mogelijk na debridement met NexoBrid autotransplantaat worden aangebracht. Er dient zorgvuldig overwogen te worden om permanente huidafdekking (bijvoorbeeld autotransplantaat) aan te brengen op diepe tweedegraadsbrandwonden kort nadat debridement met NexoBrid heeft plaatsgevonden.

Aanbevelingen voor een veilig gebruik

Elke flacon, gel of gereconstitueerde gel van NexoBrid mag voor slechts één patiënt worden gebruikt.

Er zijn meldingen van beroepsmatige blootstelling aan bromelaïne die leidt tot sensibilisatie.

Sensibilisatie kan zijn ontstaan ten gevolge van inhalatie van bromelaïnepoeder. Allergische reacties op bromelaïne omvatten anafylactische reacties en andere onmiddellijke reacties met manifestaties, zoals bronchospasme, angio-oedeem, urticaria, en reacties van het slijmvlies en van het maagdarmsstelsel. Wanneer NexoBrid-poeder met de gel wordt gemengd, is de juiste werkwijze, met inbegrip van het dragen van handschoenen en beschermende kleding, evenals een beschermende bril en een chirurgisch masker, vereist. Het poeder mag niet worden geïnhaleerd.

Vermijd accidentele blootstelling van de ogen. Bij blootstelling van de ogen, moeten de blootgestelde ogen gedurende minstens 15 minuten worden gespoeld met ruime hoeveelheden water. In geval van blootstelling aan de huid, moet NexoBrid met water worden weggespoeld.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.