

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 2 g eller 5 g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin, tilsvarende 0,09 g/g konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin etter blanding (eller 2 g/22 g/gel eller 5 g/55 g gel).

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og gel til gel

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Voksne

2 g pulver i 20 g gel påføres på 1 % av den totale kroppsoverflaten (TBSA), noe som tilsvarer omtrent 180 cm² hos en voksen, med et 1,5 til 3 mm tykt lag.

5 g pulver i 50 g gel påføres på 2,5 % av TBSA, noe som tilsvarer omtrent 450 cm² hos en voksen, med et 1,5 til 3 mm tykt lag med gel.

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

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (fra fødsel til 18 år)

For pediatriske pasienter i alderen 4-18 år skal NexoBrid ikke påføres mer enn 15 % av TBSA.

For pediatriske pasienter i alderen 0-3 år skal dette legemidlet ikke påføres på mer enn 10 % av TBSA.

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

En annen og påfølgende påføring er ikke anbefalt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre pasienter

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

Administrasjonsmåte

Bruk på hud.

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

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

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

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

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

Forholdsregler som skal tas før manipulering eller administrering av produktet

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

Pulveret skal ikke inhaleres.

Klargjøring av pasient og sårområde

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

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

beskyttes av et lag med steril fettsalve eller fettforbinding (som for eksempel petrolatum bandasje).

- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

Påføring av legemidlet

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

Fjerning av legemidlet

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

Sårstell etter debridering

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

Overfølsomhetsreaksjoner

Muligheten for at dette legemidlet (et proteinprodukt) forårsaker sensibilisering skal vurderes.

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

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

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

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

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

Hudeksponering

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

Kryssfølsomhet

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

Analgesi

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

Brannsår hvor dette legemidlet ikke er anbefalt

Denne behandlingen er ikke anbefalt for bruk på:

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

Brannsår som det er begrenset eller ingen erfaring med

Det finnes ingen erfaring om bruk av dette legemidlet på perineale og genitale brannsår.

Bruk hos pasienter med kardiopulmonal og pulmonal sykdom.

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

Brukes hos pasienter med åreknuter

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet i områder med åreknuter, for å forhindre erosjon av veneveggen og risiko for blødning.

Brannsårl i ansiktet

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

Øyebeskyttelse

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

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

Systemisk absorpsjon

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

Det finnes begrensede farmakokinetiske data for pasienter med TBSA på mer enn 15 %. På grunn av sikkerhetstilsyn (se også pkt. 4.4, Koagulopati) skal ikke dette legemidlet påføres på mer enn 15 % TBSA (Total Body Surface Area) hos voksne og pediatrike pasienter i alderen 4-18 år.

For pediatrike pasienter i alderen 0-3 år bør dette legemidlet ikke brukes på mer enn 10 % av TBSA.

Forebygging av sårkomplikasjoner

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

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

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

Koagulopati

En reduksjon av blodplateaggregering og plasmafibrinogennivå og en moderat økning i partiell tromboplastin og protrombintider har i litteraturen vært rapportert som mulige effekter etter peroral administrering av bromelin. *In vitro* data og data fra dyr antyder at bromelin også kan fremme

fibrinolyse. Under den kliniske utviklingen av dette legemidlet var det ingen indikasjoner om en økt blødningstendens eller blødning ved debrideringsstedet.

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

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

Klinisk overvåking

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

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

Fjerning av topisk påførte antibakterielle legemidler før påføring av dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Legemidler som påvirker koagulering

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

CYP2C8- og CYP 2C9-substrater

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

Topiske antibakterielle legemidler

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

Fluorouracil og vincristin

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

ACE-hemmere

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

Benzodiazepiner, barbiturater, narkotika og antidepressiva

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

Pediatrik populasjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført hos barn/ungdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene i den samlede voksne populasjon fra studiene MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010 i legemiddelarmen (totalt 203 pasienter) er forbigående pyreksi/hypertermi og lokale smerter (en forekomst på henholdsvis 13,3 % og 3,9 %).

De vanligst rapporterte bivirkningene i den samlede pediatrike populasjonen (0-18 år) (totalt 89 pasienter) fra studiene MW2004, MW2008 og MW2012 i legemiddelarmen, var feber og smerte (en forekomst på henholdsvis 16,9 % og 7,9 %).

Tabell over bivirkninger opptil 3 måneder etter sårlukking

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor:

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

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Sårinfeksjon inkludert cellulitt*

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: Ikke- alvorlige allergiske reaksjoner som utslett

Ikke kjent: Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi^a

Hjertesykdommer

Vanlige: Takykardi*

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Sårkomplikasjoner*, lokalt utslett, lokal kløe

Mindre vanlige: Intradermalt hematom

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Pyreksi/hypertermi*

Vanlige: Lokale smerter*

*se beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor.

^a se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pyreksi/hypertermi

I den samlede voksne populasjonen fra studiene MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010 med rutinemessig antibakteriell oppbløting av behandlingsområdet før og etter påføring av dette legemidlet (se pkt. 4.2), ble pyreksi, hypertermi og økt kroppstemperatur rapportert hos 13,3 % av de voksne pasientene behandlet med dette legemidlet vs. 9,7 % av pasientene behandlet i henhold til standardbehandling.

I tidlige studier uten bruk av antibakteriell oppbløting (studie MW2001 og MW2002), ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos (dette legemidlet vs. Standardbehandling): 35,1 % vs. 8,6 % av de voksne pasientene.

I den samlede pediatrike populasjonen fra studiene MW2004, MW2008 og MW2012, med rutinemessig antibakteriell oppbløting før og etter behandling, ble pyreksi eller hypertermi rapportert hos 16,9 % av pasientene behandlet med dette legemidlet vs. 9,3 % av pasientene behandlet i henhold til standardbehandlingen.

Lokale smerter

I den samlede voksne populasjonen fra studiene MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010, når forebyggende analgetika, var vanlig (som spesifisert i pkt. 4.2), ble smerterelaterte bivirkninger rapportert hos 3,9 % av pasientene behandlet med dette legemidlet vs. 3,5 % av pasientene behandlet med standardbehandling.

I tidlige studier før implementering av de forebyggende tiltakene (studiene MW2001 og MW2002) inkludert voksne pasienter, hvor analgetika ble gitt etter behov, ble smerter rapportert hos 23,4 % av pasientene som ble behandlet med dette legemidlet og hos 5,7 % i gruppen med standardbehandling.

I den samlede pediatrike populasjonen fra studiene MW2004, MW2008 og MW2012 (etter implementering av forebyggende tiltak), ble smerte rapportert i (behandlet med dette legemidlet vs. standardbehandling): 7,9 % vs. 9,3 % av pasientene.

Sårinfeksjon

I samlede voksenstudier med rutinemessig bløtgjøring av behandlingsområdet før og etter påføring av legemiddel (studie MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010), var forekomsten av sårinfeksjon høyere i gruppen med standardbehandling: 5,9 % i legemiddelgruppen vs. 6,3 % i gruppen med standardbehandling og forekomsten av cellulitt var 1,1 % vs. 0,6 % hos henholdsvis legemiddel vs. standardbehandling.

I den samlede pediatrike populasjonen fra studiene MW2004, MW2008 og MW2012, ble sårinfeksjon rapportert hos 1,1 % av pasientene som fikk dette legemidlet vs. 8,1 % av pasientene som fikk standardbehandling.

Sårkomplikasjoner

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

Følgende forekomster ble rapportert (legemiddel vs. standardbehandling) i den samlede voksne populasjonen fra fase 2- og fase 3-studier inkludert studier med pre- og postimplementering av antibakteriell oppbløting (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008, og MW2010) som inkluderte 280 pasienter behandlet med dette legemidlet og 179 pasienter behandlet med standardbehandling: sårkomplikasjon 3,2 % vs. 1,7 %, nedbrytning av sår: 1,1 % vs. 0,6 %, graftsvikt/grafttap 2,9 % vs. 2,2 %.

I den samlede pediatrike populasjonen fra studiene MW2004, MW2008 og MW2012 ble sårkomplikasjoner rapportert med lignende forekomst (legemiddel vs. standardbehandling): 5,6 % vs. 5,8 %, graftsvikt/grafttap i dette legemidlet vs. standardbehandling: 1,1 % vs. 2,4 %.

Takykardi

I den samlede voksne populasjonen fra fase 2- og 3-studier (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 og MW2010) opplevde 2,9 % av pasientene takykardi i tidsmessig nærhet til behandling med dette legemidlet. Ingen takykardi ble rapportert i standardbehandling- og gelbasegruppene.

I den samlede pediatrike populasjonen fra studiene MW2004, MW2008 og MW2012 ble takykardi rapportert med lavere forekomst hos pasienter som ble behandlet med legemiddel (1,1 %) sammenlignet med pasienter behandlet med standardbehandling (3,5 %).

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

Pediatrik populasjon

Erfaring fra kliniske studier hos pediatrike pasienter (nyfødte opptil 18 år) inkluderer bruk av dette legemidlet i en dedikert standardbehandlingskontrollert studie (MW2012), der 69 pasienter ble eksponert for dette legemidlet (aldersgruppe nyfødt-18 år; se pkt. 5.1 for aldersfordeling) og bruk hos pediatrike pasienter i studiene MW2004 og MW2008, som inkluderte henholdsvis 17 og 3 pediatrike pasienter (aldersgruppe 4-17 år).

Samlet sett er sikkerhetsprofilen hos pediatrike pasienter lik sikkerhetsprofilen hos voksne. På grunn av det lave antallet bivirkninger rapportert i hver aldersgruppe, er det ikke mulig å trekke gyldige konklusjoner angående potensielle aldersrelaterte forskjeller i sikkerhetsprofilen.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Under den kliniske utviklingen ble totalt 536 pasienter behandlet med konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin.

DETECT-studie (MW2010) – (fase 3b)

Dette var en randomisert, kontrollert, assessor-blindet, trearmet studie som sammenlignet dette legemidlet med standardbehandling og gelbasebehandling hos voksne pasienter med DPT- og/eller FT-brannsåre. Standardbehandling: inkluderte både kirurgiske og ikke-kirurgiske metoder for fjerning av skorper i henhold til utprøvers skjønn.

Pasienter i legemiddel- og studiearmene som hadde sårskorper igjen etter den aktuelle behandlingsperioden ble behandlet med standardbehandling.

Totalt 175 pasienter ble randomisert i forholdet 3:3:1 (dette legemidlet: standardbehandling: gelbase) og 169 pasienter ble behandlet. Gjennomsnittsalderen var 41 år, 70 % av pasienter var menn og 30 % var kvinner.

Seksten pasienter ≥ 65 år (9,1 %) ble inkludert i studien. Sju (7) (9,3 %) pasienter i legemiddelarmen, 5 (6,7 %) pasienter i standardbehandlingsarmen og 4 (16 %) pasienter i gelbasearmen.

Pasientene hadde ett eller flere målsår som skulle behandles for fjerning av sårskorper. Gjennomsnittlig prosentandel BSA av alle målsår per pasient var 6,1 %. Flertallet av pasientene (82 %) hadde en til to målsår.

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

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

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

ER=fjerning av sårskorper av død hud

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

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

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

Langtidsdata (12 og 24 måneder etter sårlukking)

Fase 3-studien (DETECT) inkluderte langtidsoppfølging for å vurdere kosmese og funksjon ved oppfølgingsbesøkene etter 12 og 24 måneder. Etter 12 måneder viste arrvurdering ved bruk av Modified Vancouver Scar Score (MVSS) sammenlignbare resultater mellom dette legemidlet, standardbehandling og gelbasen, med gjennomsnittlige poengsummer på henholdsvis 3,70, 5,08 og 5,63. Etter 24 måneder var gjennomsnittlige MVSS-summer henholdsvis 3,04, 3,30 og 2,93. Statistiske analyser indikerte ikke-underlegenhet (forhåndsdefinert NI-margin på 1,9 poeng) av behandling med dette legemidlet sammenlignet med standardbehandling og viste at behandling med dette legemidlet ikke har noen klinisk meningsfull skadelig effekt på brannsårets kosmese og funksjon sammenlignet med standardbehandlingen 24 måneder etter sårlukking.

Målinger av funksjonalitet og livskvalitet (QOL) etter 12 og 24 måneder var like på tvers av behandlingsgruppene. Gjennomsnittlig poengsum for funksjonell skala for nedre ekstremiteter (LEFS), standardbehandling gjennomsnittlig QuickDASH-sum, standardbehandling bevegelsesutslag (ROM)-evalueringer standardbehandlingsamt langsiktig QOL, målt med EQ-5D VAS (visuell analog skala) og Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), var lik mellom behandlingsarmene.

Hjertesikkerhet

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

Studie MW2004 (fase 3)

Dette var en randomisert, multisenter, multinasjonal, åpen, bekreftende fase 3-studie som evaluerte dette legemidlet sammenlignet med standardbehandling på hospitaliserte pasienter med dype brannså

(delhud eller fullhud) over 5 til 30 % TBSA, men med totale brannskader på ikke mer enn 30 % TBSA. Gjennomsnittlig TW-område behandlet i % TBSA var 5,1±3,5 for dette legemidlet og 5,2±3,4 for standardbehandling.

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

Det ko-primære slutt punktet for effektanalysen var:

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

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

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

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

¹ Målt ved første omgang, hvis det var mer enn én kirurgisk omgang.

² Alle randomiserte pasienter med tilgjengelige data for fullstendig sårlukking.

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

** Informert samtykke

Langtidsdata

Langsiktig arrdannelse og livskvalitet hos voksne og barn som deltok i studie MW2004 ble evaluert i en ikke-intervensjonell, assessor-blindet forlengelsesstudie til MW2004.

Den innmeldte populasjonen på 89 personer inkluderte 72 voksne og 17 pediatrike pasienter (< 18 år) var representativ for MW2004-studiepopulasjonen. Arrvurdering etter 2–5 år ved bruk av MVSS viste sammenlignbare resultater mellom studiegruppene med en gjennomsnittlig totalsum på 3,12 vs. 3,38 for henholdsvis legemidlet vs. standardbehandling (p=0,88).

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

MW2012 Pediatrisk studie (CIDS)

Denne studien er en randomisert (1:1), åpen, standardbehandlingskontrollert, parallell gruppestudie med 145 sykehusinnlagte pasienter (0-18 år) med dype termiske brannsåre med partiell eller full tykkelse som påvirker 1 % til 30 % av den totale kroppsoverflaten (gjennomsnittlig målsårareal: 5,57 % TBSA). Pasienter ble randomisert til dette legemidlet (2 g pulver i 20 g gel per 180 cm² i 4 timer) eller standardbehandling (kirurgiske og/eller ikke-kirurgiske prosedyrer for fjerning av skorper). Det var tre koprime endepunkter: median tid til fullstendig fjerning av sårskorper, % av sårarealet som ble fjernet kirurgisk, og hudens utseende og funksjon 12 måneder etter sårlukking (modifisert Vancouver Scar Scale-score). Demografi og hovedresultater er presentert i tabellen nedenfor.

Totalt 145 pasienter ble randomisert og inkludert i hele analysesettet (FAS): 72 i legemiddelarmen og 73 i standardbehandlingsarmen. Av disse ble 139 (95,9 %) pasienter behandlet og inkludert i sikkerhetsanalysesettet (SAS): 69 (95,8 %) i legemiddelarmen og 70 (95,9 %) i standardbehandling.

Aldersfordelingen var som følger (legemiddel vs. standardbehandling): 0-11 måneder 4 vs. 4, 12-23 måneder 19 vs. 18, 24 måneder-3 år: 15 vs. 15, 4-11 år: 25 vs. 25 og 12-18 år: 9 vs. 11. Totalt sett var pasientenes alder, etnisitet, høyde, vekt og kroppsmasseindeks (BMI) lik mellom behandlingsarmene. På pasientnivå var gjennomsnittlig % TBSA av målsårene 5,85 % for pasienter i legemiddelarmen mot 5,30 % i standardbehandlingsarmen.

Effektresultater:

Sammenlignet med standardbehandling, resulterte legemiddelbehandlingen i signifikant kortere median tid til fullstendig fjerning av skorper, signifikant mindre gjennomsnittlig prosentandel av sårområdet som ble kirurgisk utskåret for fjerning av skorper. Pasienter behandlet med dette legemidlet hadde færre kirurgiske inngrep sammenlignet med standardbehandling. (se tabell)

Langsiktige resultater (12 måneder)

Når det gjelder kosmese og funksjon evaluert etter 12 måneder, målt ved MVSS, ble det påvist ikke-underlegenhet av behandling med legemidlet sammenlignet med standardbehandling (p-verdi < 0,0001), ved bruk av en ikke-underlegenhetsmargin på 1,9.

Pediatrisk studie MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (N = 72)	Standardbehandling (N = 73)	p-verdi
Alder (gjennomsnitt, SD)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Resultater			
Tid til fullstendig fjerning av skorper			
Median, dager (FAS)	0,99	5,99	0,0008
Prosentandel av sårområdet som ble kirurgisk utskåret (FAS)			

Gjennomsnitt \pm SD (FAS)	1,5 \pm 12,13	48,1 \pm 46,58	< 0,0001
MVSS ved 12 måneder			
Gjennomsnitt \pm SD (FAS)	3,83 \pm 2,876	4,86 \pm 3,256	< 0,0001 (ikke-underlegenhet vist)
Forekomst av kirurgisk utskjæring (%)			
Andelen og antallet pasienter som trengte kirurgisk utskjæring for fjerning av skorper (FAS)*	8,33	64,38	
Gjennomsnittlig tid til siste sårlukking – observerte data (dager)			
Gjennomsnitt \pm SD (FAS)	28,65 \pm 16,56	27,74 \pm 18,154	

*I en undergruppeanalyse etter aldersgruppe, ble dette legemidlets overlegenhet over standardbehandling konsekvent vist i hver aldersgruppe.

Gjennomsnittlig endring i hemoglobin etter prosedyrer for fjerning av skorper på både pasientnivå og prosedyrenivå var lavere for pasienter behandlet med legemidlet sammenlignet med standardbehandling.

Tid fullstendig sårlukking ble nådd

Tid til fullstendig (> 95 %) sårlukking ble nådd på målsår-nivå var sammenlignbar mellom dette legemidlet og standardbehandlingsarmene. I den samlede voksne populasjonen var Kaplan-Meier estimert mediantid til fullført sårlukking (grupperte data for målsår hos en pasient), (dette legemidlet [N=280] vs. standardbehandling [N=179]): 32 (95 % KI: 29,0-34,0) dager mot henholdsvis 28 (95 % KI: 24,0-29,0) dager.

I den samlede pediatrike populasjonen var tiden for å nå fullstendig (> 95 %) sårlukking på et målsår-nivå sammenlignbar i legemiddel- og standardbehandlingsarmene. Kaplan-Meier estimert mediantid var (dette legemidlet [N=89] vs. standardbehandling [N=86]): henholdsvis 31 (95 % KI: 27,0-36,0) dager vs. 31 (95 % KI: 24,0-37,0) dager.

Resultater fra begge populasjonene støttet ikke-underlegenheten til legemidlet sammenlignet med standardbehandling basert på en 7-dagers ikke-underlegenhetsmargin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Voksen populasjon

Absorpsjon

Utforskende farmakokinetiske analyser ble utført i en undergruppe med pasienter behandlet med dette legemidlet som deltok i studie MW2010 (DETECT).

Bevis på systemisk serumeksponering hos alle pasienter etter topisk administrering av dette legemidlet. Generelt ser det ut til at det absorberes raskt, med en median T_{max} -verdi på 4,0 timer (behandlingsvarighet). Legemiddeleksponering ble observert med kvantifiserbare serumkonsentrasjoner gjennom 48 timer etter doseadministrasjon.

Eksponeringsresultater fra studien MW2010 er oppført i tabellen nedenfor.

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

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

Oppsummering av farmakokinetiske parametere* målt hos alle pasienter i studie MW2010

Studie-ID	N	T _{max} Median (område) (timer)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /Dose (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (time*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /Dose (time*ng/ml/ g)	AUC _{last} (time*ng/ml)	AUC _{last} /Dose (time*ng/ml/ g)
MW2010	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Min=30,7) (Maks.=83 0)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

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

AUC_{last}=areal under kurven til siste målbare tidspunkt, AUC₀₋₄=areal under konsentrasjon-tidskurven fra tid null til tid 4 timer, C_{max}=maksimal observert konsentrasjon, T_{max}=tidspunkt da den maksimale konsentrasjonen ble observert

Distribusjon

Ifølge en litteraturreport, i plasma, binder cirka 50 % av bromelain seg til de humane plasma-antiproteinaser α₂-makroglobulin og α₁-antichymotrypsin.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid varierte mellom 12 og 17 timer, noe som støttet den reduserte tilstedeværelsen i serum 72 timer etter behandling. Når de ble evaluert, hadde et flertall av pasientene ingen kvantifiserbare konsentrasjoner etter 72 timer.

Pediatrik populasjon

Utforskende farmakokinetiske analyser ble utført i en farmakokinetisk delstudie av studien MW2012 (CIDS). Analysene ble utført på serumkonsentrasjon av legemiddel versus tidsdata.

Farmakokinetiske blodprøver ble tatt av 16 pasienter behandlet med legemidlet. Alle pasienter ble behandlet med én enkelt applikasjon.

Bevis for systemisk serumeksponering ble observert hos alle 16 pasientene som det var tilgjengelige farmakokinetiske prøver for. Konsentrasjonene økte relativt raskt, med mediane T_{max}-verdier mellom 2 til 4 timer, tilsvarende perioden med topikal administrering.

Systemisk eksponering av legemidlet var i samsvar med den aktuelle dosen som ble brukt.

Eksponeringsresultater er oppført i tabellen nedenfor.

Oppsummering av farmakokinetiske parametere målt hos pasienter fra studie MW2012

(Alders gruppe år)	N*	T _{max} (t)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /Dose (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (t*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /Dose (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{last} /Dose (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	2240±2220	366±350
12-18 ^c	3	4,0 (2,0-4,0)	180±114	19,2±7,50	499±315	53,3±20,4	1560±887	174±67,4

* Ti pasienter ble inkludert i de viktigste farmakokinetiske analysene.

Eliminasjon

Et flertall av pasientene hadde ingen kvantifiserbare konsentrasjoner av legemidlet etter 48 timer, og ingen pasienter hadde kvantifiserbare konsentrasjoner etter 72 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

De legemiddeltoksikologiske funnene hos unge minigriser var lik det hos voksne. Topisk påføring av legemidlet (0,09 g/g) til unge griser (2 måneder gamle) forårsaket ingen lokale og systemiske toksikologiske relevante funn når det ble brukt på brannsåre i en formulering og i et doseringsregime som er relevant for human bruk av produktet. Etter gjentatte intravenøse injeksjoner med doser på 4, 8 og 12 mg/kg hver tredje dag hos unge minigriser, ble relaterte endringer notert etter den femte dosen på dag 10 i alle dosegruppene. Funnene inkluderte kramper og rødhet i huden, samt funn som nedsatt aktivitet, pustevansker og ataksi hos noen av dyrene.

En trend med økende QT- og QTc-intervaller ble sett på dag 10 etter dosering hos de behandlede dyrene. Disse verdiene ble oppnådd etter signifikante kliniske observasjoner, beskrevet ovenfor.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Ammoniumsulfat
Eddiksyre

Gel

Karbomer 980
Dinatriumfosfat, vannfritt
Natriumhydroksid
Vann for injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Pakningsstørrelser på 1 hetteglass med pulver og 1 flaske gel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

Klargjøring av gel (blande pulver med gel)

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/001

EU/1/12/803/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 desember 2012

Dato for siste fornyelse: 12. august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

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

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

Utdanningspakken skal inneholde følgende:

- Preparatomtale og Pakningsvedlegg
- Informasjonspakke for helsepersonell

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

Før dette legemidlet forskrives

- At et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles hos voksne og barn/ungdom > 3 år; at et sårområde på ikke mer enn 10 % TBSA kan behandles hos barn i alderen 0-3 år.
- Risikoen for allergiske reaksjoner og kryssreaktivitet, og kontraindikasjonen hos pasienter som er allergiske mot ananas og papain eller har reagert allergisk ved tidligere påføring av produktet
- Risikoen for økt dødelighet hos pasienter med kardiopulmonale sykdommer

Før dette legemidlet påføres

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

Etter at dette legemidlet er påført

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og gel til gel

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

NexoBrid pulver (hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Eddiksyre, ammoniumsulfat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til gel
2 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Gel til NexoBrid pulver

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gel for NexoBrid 2 g

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
20 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

Skal ikke fryses.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og gel til gel

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

Skal ikke fryses.

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

NexoBrid pulver (hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Eddiksyre, ammoniumsulfat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til gel
5 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Gel til NexoBrid pulver

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gele for NexoBrid 5 g

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
50 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Pulver og gel skal blandes før påføring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

Skal ikke fryses.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/803/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NexoBrid 2 g pulver og gel til gel

konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot

Hva NexoBrid er

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

Hva NexoBrid brukes mot

NexoBrid brukes hos voksne, ungdom og barn i alle aldre for å fjerne brent vev fra dype eller delvis dype brannsåre i huden.

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

2. Hva du må vite før NexoBrid brukes

NexoBrid må ikke brukes:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før NexoBrid brukes dersom:

- du eller barnet ditt har en hjertesykdom,
- du eller barnet ditt har diabetes,
- du eller barnet ditt har et aktivt magesår,
- du eller barnet ditt har en karsykdom (med blokkert kar),
- du eller barnet ditt har forstørrede vener i brannsårets nærområde,
- du eller barnet ditt har implantater eller en pacemaker eller en vaskulær shunt,
- du eller barnet ditt har blødningsproblemer eller dersom du tar blodfortynnere,
- sårene dine eller barnets sår kom i kontakt med kjemikalier eller andre farlige stoffer,
- du eller barnet ditt har en lungesykdom,

- lungene dine eller barnets lunger er, eller kan være, skadde på grunn av inhalering av røyk,
 - du eller barnet ditt er allergisk mot lateks, bistikk eller pollen fra oliventrær. Hvis dette er tilfelle, kan det hende du eller barnet ditt også opplever allergiske reaksjoner overfor NexoBrid.
- Allergiske reaksjoner kan forårsake for eksempel pustevansker, hevelser i huden, elveblest, andre hudreaksjoner, rød hud, lavt blodtrykk, hurtig hjertefrekvens og magebesvær, eller en kombinasjon av slike effekter. Dersom du eller barnet ditt merker noen av disse tegnene eller symptomene, må du omgående informere lege eller pleier.
- Allergiske reaksjoner kan være alvorlige og kreve medisinsk behandling.

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

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

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

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

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

NexoBrid skal ikke brukes på kjemiske brannsår, elektriske brannsår, brannsår på føttene hos diabetiske pasienter og pasienter med sykdom i blodårene (tette blodårer), i forurensete (kontaminerte) sår og sår hvor dette legemidlet NexoBrid kan komme i kontakt med fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) eller store blodkar, øyne eller andre viktige kroppsdeler. NexoBrid bør brukes med forsiktighet i områder med åreknuter (forstørrede vridde årer), for å forhindre risiko for blødning fra dem.

Andre legemidler og NexoBrid

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

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

NexoBrid kan:

- øke effekten av visse legemidler som inaktiveres av et leverenzym kalt CYP2C8 og CYP2C9. Dette er fordi NexoBrid kan bli absorbert fra brannsåret og inn i blodet.

Eksempler på slike legemidler er:

- amiodaron (brukt til å behandle visse former for uregelmessig hjerterytme)
- amodiakin og klorokin (brukt til å behandle malaria og visse typer betennelse),
- fluvastatin (brukt til å behandle høyt kolesterol),
- pioglitazonrepaglinid, tolbutamid og glipizid (brukt til å behandle diabetes),
- paclitaxel (brukt til å behandle kreft),
- torasemid (brukt til å øke urinstrømmen),
- ibuprofen (brukt til å behandle feber, smerter og enkelte typer betennelse),
- losartan (brukt til å behandle høyt blodtrykk),
- celoksib (brukt til å behandle enkelte typer betennelse),
- warfarin (brukt til å redusere blodlevring) og

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

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

Graviditet og amming

Bruk av NexoBrid under graviditet er ikke anbefalt.

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

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

3. Hvordan NexoBrid brukes

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

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

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

- NexoBrid skal ikke påføres mer enn 15 % av den totale kroppsoverflaten hos voksne og barn/ungdom fra 4-18 år.
- Hos barn i alderen 0-3 år bør ikke dette legemidlet påføres mer enn 10 % av den totale kroppsoverflaten.

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

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

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

Dersom det brukes for mye av NexoBrid

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- Feber

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Smerter i det behandlede området av brannsåret (selv om legemidler brukes til å forhindre eller dempe smerter forårsaket av fjerning av brent vev)
- Infeksjon i brannsåret, inkludert infeksjon i huden rundt såre (cellulitt)
- Sårkomplikasjoner, inkludert at såret blir dypere, åpner seg, tørker ut og brytes ned og at hudtransplantatet ikke gror ordentlig
- Utslett eller rødhet i området rundt brannsåret
- Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner som for eksempel utslett
- Rask hjerterytme
- Kløe i brannsårområdet. Kløe i brannsårområdet er svært vanlig som en del av den normale tilhelingsprosessen.

Mindre vanlige

- Blåmerker i sårområdet

Ikke kjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan NexoBrid oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Skal ikke fryses.

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

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

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av NexoBrid

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

Hvordan NexoBrid ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrasjon

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

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

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

Klargjøring av pasient og sårområde

- Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med NexoBrid hos voksne og barn/ungdom > 3 år; et sårområde på ikke mer enn 10 % TBSA kan behandles hos barn i alderen 0-3 år.
- Enzymatisk debridering er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.
- Såret må rengjøres grundig og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og hindre NexoBrid fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan redusere virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid.
For å hindre mulig irritasjon av skadet hud ved utilsiktet kontakt med NexoBrid og eventuell blødning fra sårbunnen, så bør akutte sårområder som lacerasjoner eller eskaratomi-snitt beskyttes av et lag med steril fettsalve eller fettforbinding (som for eksempel petrolatum bandasje).
Legemidlet bør brukes med forsiktighet i områder med åreknuter, for å forhindre erosjon av veneveggen og risiko for blødning.
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

Klargjøring av NexoBrid gel (blande pulver med gel)

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

Påføring av NexoBrid

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

- Forbindingen må være på i 4 timer.

Fjerning av NexoBrid

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

Sårstell etter debridering

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

Anbefalinger for sikker håndtering

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

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

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

Destruksjon

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NexoBrid 5 g pulver og gel til gel

konsentrat av proteolytiske enzymer beriket med bromelin

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva NexoBrid er, og hva det brukes mot

Hva NexoBrid er

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

Hva NexoBrid brukes mot

NexoBrid brukes hos voksne, ungdom og barn i alle alder for å fjerne brent vev fra dype eller delvis dype brannsåre i huden.

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

2. Hva du må vite før NexoBrid brukes

NexoBrid må ikke brukes:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før NexoBrid brukes dersom

- du eller barnet ditt har en hjertesykdom,
- du eller barnet ditt har diabetes,
- du eller barnet ditt har et aktivt magesår,
- du eller barnet ditt har en karsykdom (med blokkert kar),
- du eller barnet ditt har forstørrede vener i brannsårets nærområde
- du eller barnet ditt har implantater eller en pacemaker eller en vaskulær shunt,
- du eller barnet ditt har blødningsproblemer eller dersom du eller barnet ditt tar blodfortynnere,
- sårene dine eller barnets sår kom i kontakt med kjemikalier eller andre farlige stoffer,
- du eller barnet ditt har en lungesykdom,

- lungene dine eller barnets lunger er, eller kan være, skadde på grunn av inhalering av røyk,
- du eller barnet ditt er allergisk mot lateks, bistikk eller pollen fra oliventrær. Hvis dette er tilfelle, kan det hende du eller barnet ditt også opplever allergiske reaksjoner overfor NexoBrid.
- du eller barnet ditt har problemer med nyrer eller lever.

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

Allergiske reaksjoner kan være alvorlige og kreve medisinsk behandling.

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

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

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

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

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

NexoBrid skal ikke brukes på kjemiske brannsår, elektriske brannsår, brannsår på føttene hos diabetiske pasienter og pasienter med sykdom i blodårene (tette blodårer), i forurensete (kontaminerte) sår og sår hvor NexoBrid kan komme i kontakt med fremmedlegemer (f.eks. implantater, pacemakere og shunter) eller store blodkar, øyne eller andre viktige kroppsdelene. NexoBrid bør brukes med forsiktighet i områder med åreknuter (forstørrede vridde årer), for å forhindre risiko for blødning fra dem.

Andre legemidler og NexoBrid

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

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

NexoBrid kan:

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

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

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

Graviditet og amming

Bruk av NexoBrid under graviditet er ikke anbefalt.

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

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

3. Hvordan NexoBrid brukes

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

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

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

- NexoBrid skal ikke påføres mer enn 15 % av den totale kroppsoverflaten hos voksne og barn/ungdom fra 4-18 år.
- Hos barn i alderen 0-3 år bør ikke dette legemidlet påføres mer enn 10 % av den totale kroppsoverflaten.

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

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

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

- Hetteglasset med pulveret, gelflasken og klargjort gel er kun til engangsbruk.

Dersom det brukes for mye av NexoBrid

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- Feber

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Smerter i det behandlede området av brannsåret (selv om legemidler brukes til å forhindre eller dempe smerter forårsaket av fjerning av brent vev)
- Infeksjon i brannsåret, inkludert infeksjon i huden rundt såre (cellulitt)
- Sårkomplikasjoner, inkludert at såret blir dypere, åpner seg, tørker ut og brytes ned og at hudtransplantatet ikke gror ordentlig
- Utslett eller rødhet i området rundt brannsåret
- Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner som for eksempel utslett
- Rask hjerterytme
- Kløe i brannsårområdet. Kløe i brannsårområdet er svært vanlig som en del av den normale tilhelingsprosessen.

Mindre vanlige

- Blåmerker i sårområdet

Ikke kjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan NexoBrid oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

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

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

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av NexoBrid

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

Hvordan NexoBrid ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrasjon

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

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

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

Klargjøring av pasient og sårområde

- Et sårområde på ikke mer enn totalt 15 % TBSA kan behandles med NexoBrid hos voksne og barn/ungdom > 3 år; et sårområde på ikke mer enn 10 % TBSA kan behandles hos barn i alderen 0-3 år.
- Enzymatisk debridering er en smertefull prosedyre som krever tilstrekkelig analgesi og/eller anestesi. Smertebehandling må brukes som vanlig for et omfattende bandasjeskift. Det skal innledes minst 15 minutter før påføring av NexoBrid.
- Såret må rengjøres grundig og det overfladiske keratinlaget eller blemmer må fjernes fra sårområdet, da keratin vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid og hindre NexoBrid fra å fjerne sårskorpen.
- En kompress som er gjennombløtt med en antibakteriell oppløsning, må ligge på i 2 timer.
- Alle topisk påførte antibakterielle legemidler må fjernes før NexoBrid påføres. Gjenværende antibakterielle legemidler kan redusere virkningen av NexoBrid ved å redusere effekten.
- En steril parafinsalve som en klebrig barriere må påføres et par centimeter utenfor området du ønsker å fjerne sårskorpen fra (ved bruk av en dispenser). Parafinlaget må ikke komme i kontakt med området som skal behandles, siden tildekking av sårskorpen vil isolere sårskorpen fra direkte kontakt med NexoBrid.
For å hindre mulig irritasjon av *skadet* hud ved utilsiktet kontakt med NexoBrid og eventuell blødning fra sårbunnen, så bør akutte sårområder som lacerasjoner eller eskarotomi-snitt beskyttes av et lag med steril fettsalve eller fettforbinding (som for eksempel petrolatum bandasje). Legemidlet bør brukes med forsiktighet i områder med åreknuter, for å forhindre erosjon av veneveggen og risiko for blødning.
- Steril isoton natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) må dusjes på brannsåret. Såret må holdes fuktig under påføringsprosedyren.

Klargjøring av NexoBrid gel (blande pulver med gel)

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

Påføring av NexoBrid

- Fukt området som skal behandles ved å dryppe sterilt saltvann på området som er avgrenset av fettsalvens klebrige barriere.
- Innen 15 minutter etter blanding må NexoBrid påføres brannsåret topisk, i en tykkelse på 1,5 til 3 millimeter.
- Såret må deretter dekkes til med en steril okklusivforbinding som klebes til den sterile, klebrige barrieren i henhold til instruksjonene ovenfor (se *Klargjøring av pasient og sårområde*).

NexoBrid gel skal fylle hele okklusivforbindingen, og man må sørge spesielt for at det ikke er luft under okklusivforbindingen. Et lett press på okklusivforbindingen i området som har kontakt med den klebrige barrieren vil sikre sammenføyning mellom den okkluderende filmen og barrieren og vil sørge for at NexoBrid holdes innenfor behandlingsområdet.

- Det bandasjerte såret må dekkes med en løs, tett og myk forbinding som holdes på plass med en bandasje.
- Forbindingen må være på i 4 timer.

Fjerning av NexoBrid

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

Sårstell etter debridering

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

Anbefalinger for sikker håndtering

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

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

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

Destruksjon

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