

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

NexoBrid 2 g pulver och gel till gel

NexoBrid 5 g pulver och gel till gel

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 2 g eller 5 g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain, motsvarande 0,09 g/g koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain efter blandning (eller 2 g/22 g gel eller 5 g/55 g gel).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och gel till gel

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

##### *Vuxna*

2 g pulver i 20 g gel appliceras på 1 % av den totala kroppsytan (TBSA, Total Body Surface Area) motsvarande cirka 180 cm<sup>2</sup> på en vuxen, i ett 1,5-3 mm tjockt gellager.

5 g pulver i 50 g gel appliceras på 2,5 % av TBSA motsvarande cirka 450 cm<sup>2</sup> på en vuxen, i ett 1,5-3 mm tjockt gellager.

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

##### *Pediatrik population*

##### *Barn och ungdomar (från födseln till 18 års ålder)*

På pediatrika patienter mellan 4 och 18 år ska NexoBrid inte appliceras på mer än 15 % av TBSA. På pediatrika patienter mellan 0 och 3 år ska detta läkemedel inte appliceras på mer än 10 % av TBSA.

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

En andra och efterföljande applicering rekommenderas inte.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Äldre patienter*

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

### Administreringsätt

Kutan användning.

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

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

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

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

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om beredning av NexoBrid gel.

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

#### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

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

#### *Förberedelse av patient och såryta*

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

- Enzymatisk debridering är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi.
- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av detta läkemedel.
- Såret måste tvättas nogt, och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med gelet och hindrar det därmed från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan gelet appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan minska detta läkemedels verkan och försämra dess effekt.

- Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med gelet hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas. För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med gelet, och eventuell blödning från såret, skall akuta sår såsom lacerationer (rivsår) och escharotomisnitt skyddas med ett lager av steril fet salva eller fettat bandage (t.ex petrolatumgasväv). Detta för att förebygga att ytligt skadad hud blir irriterad genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid eller blod från såret.
- Steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) måste stänkas över brännskadan. Såret måste hållas fuktigt under appliceringen.

#### *Applicering av läkemedlet*

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

#### *Avlägsnande av läkemedlet*

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

#### *Sårvård efter debridering*

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

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

#### Överkänslighetsreaktioner

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

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

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

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

#### Hudkontakt

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

#### Korsallergi

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

#### Smärtlindring

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

#### Brännskador som detta läkemedel inte rekommenderas för

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning på:

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

### Brännskador för vilka det finns begränsad eller ingen erfarenhet

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

### Användning till patienter med hjärt-lungsjukdom och lungsjukdom.

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

### Användning till patienter med åderbräck

Detta läkemedel ska användas med försiktighet i områden med åderbräck för att undvika erosion av blodkärlsväggen och risken för blödning.

### Brännskador i ansiktet

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

### Ögonskydd

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

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

### Systemisk absorption

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

Det finns begränsade farmakokinetiska data från patienter med TBSA på mer än 15 %. Av säkerhetsskäl (se även avsnitt 4.4 Koagulopati) ska detta läkemedel inte appliceras på mer än 15 % av den totala kroppsytan (TBSA) hos vuxna och pediatrika patienter mellan 4 och 18 år. Hos pediatrika patienter mellan 0 och 3 år ska detta läkemedel inte appliceras på mer än 10 % av TBSA.

### Förebyggande av sårkomplikationer

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

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

På samma sätt som när sår rensats upp kirurgiskt, bör det debriderade området omedelbart täckas med temporär eller permanent hudersättning eller förband för att förhindra uttorkning och/eller bildning av pseudoeschar och/eller infektion. När ett nyligen enzymatiskt debriderat område täcks med ett

permanent hudtransplantat (t. ex. autotransplantat) eller temporär hud ersättning (t. ex. allotransplantat) är det viktigt att sårbedden tvättas och friskas upp genom borstning eller skrapning så förbandet fäster.

### Koagulopati

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

Behandlingen bör inte användas på patienter med okontrollerade koagulationsrubbningar. Den bör användas med försiktighet på patienter som står på antikoagulationsbehandling eller andra läkemedel som påverkar koagulationen, samt på patienter med litet trombocytantal och ökad blödningsrisk på grund av andra orsaker, t.ex. magsår eller sepsis.

Patienterna bör kontrolleras för eventuella tecken på koagulationsrubbningar och tecken på blödning.

### Klinisk övervakning

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

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

### Avlägsna alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel innan detta läkemedel appliceras

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

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

### Läkemedel som påverkar koagulationen

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

### CYP2C8- och CYP 2C9-substrat

När läkemedlet har absorberats är det en hämmare av cytokrom P450 2C8 (CYP2C8) och P450 2C9 (CYP2C9). Detta ska beaktas om detta läkemedel används till patienter som får CYP2C8-substrat (däribland amiodaron, amodiakin, klorokin, fluvastatin, paklitaxel, pioglitazon, repaglinid och

torasemid) och CYP2C9-substrat (inklusive ibuprofen, tolbutamid, glipizide, losartan, celecoxib, warfarin och fenytoin).

#### Lokala antibakteriella läkemedel

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

#### Fluorouracil och vinkristin

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

#### ACE-hämmare

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

Bensodiazepiner, barbiturater, narkotiska preparat och antidepressiva

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

#### *Pediatrisk population*

Inga interaktionsstudier har utförts på barn/ungdomar.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

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

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

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.



## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterats oftast i den poolade populationen av vuxna deltagare i studierna MW2004, MW2005, MW2008 och MW2010 som fick läkemedel (totalt 203 patienter) är pyrexia och smärta (förekom hos 13,3 % respektive 3,9 %).

De biverkningar som rapporterats oftast i den poolade pediatrika populationen (0–18 år) (totalt 89 patienter) i studierna MW2004, MW2008 och MW2012 som fick läkemedel är pyrexia och smärta (förekom hos 16,9 % respektive 7,9 %).

### Sammanfattning i tabellform av biverkningar upp till 3 månader efter sårslutning

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan:

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

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

#### *Infektioner och infestationer*

Vanliga: Sårinfektion inklusive cellulit\*

#### *Immunsystemet*

Vanliga: Ej allvarliga allergiska reaktioner, såsom hudutslag<sup>a</sup>  
Ingen känd frekvens: Allvarliga allergiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock<sup>a</sup>

#### *Hjärtat*

Vanliga: Takykardi\*

#### *Hud och subkutan vävnad*

Vanliga: Sårkomplikationer\*, lokalt utslag, lokal klåda  
Mindre vanliga: Intradermalt hematom

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Mycket vanliga: Pyrexia/hypertermi\*  
Vanliga: Lokal smärta\*

\*se Beskrivning av valda biverkningar nedan.

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

### Beskrivning av valda biverkningar

#### *Pyrexia/hypertermi*

I den poolade vuxna populationen från studierna MW2004, MW2005, MW2008 och MW2010 där behandlingsområdet rutinmässigt genomfuktades med antibakteriell lösning före och efter applicering av detta läkemedel (se avsnitt 4.2) rapporterades pyrexia, hypertermi och förhöjd kroppstemperatur hos 13,3 % av de vuxna patienter som behandlades med detta läkemedel jämfört med 9,7 % av patienterna som behandlades enligt standardvård.

I tidiga studier utan genomfuktning med antibakteriell lösning (studierna MW2001 och MW2002) rapporterades pyrexia eller hypertermi hos (detta läkemedel jämfört med standardvård): 35,1 % jämfört med 8,6 % av de vuxna patienterna.

I den poolade pediatrika populationen från studierna MW2004, MW2008 och MW2012, där behandlingsområdet rutinmässigt genomfuktades med antibakteriell lösning före och efter behandling, rapporterades feber/pyrexia eller hypertermi hos 16,9 % av de patienter som behandlades med detta läkemedel jämfört med hos 9,3 % av patienterna som behandlades enligt standardvård.

#### *Lokal smärta*

I den poolade vuxna patientpopulationen från studierna MW2004, MW2005, MW2008 och MW2010, där förebyggande analgesi användes (såsom beskrivs i avsnitt 4.2), rapporterades smärtrelaterade biverkningar hos 3,9 % av de patienter som behandlades med detta läkemedel jämfört med 3,5 % av patienterna som behandlades enligt standardvård.

I tidiga studier med vuxna patienter (studierna MW2001 och MW2002), som genomfördes innan de preventiva åtgärderna infördes och där analgesi gavs på behovsbasis, rapporterades smärta hos 23,4 % av patienterna som behandlades med detta läkemedel och hos 5,7 % av patienterna som behandlades enligt standardvård.

I den poolade pediatrika populationen från studierna MW2004, MW2008, MW2008 och MW2012 (efter de preventiva åtgärderna infördes) rapporterades smärta hos (behandling med detta läkemedel jämfört med standardvård): 7,9 % jämfört med 9,3 % av patienterna.

#### *Sårinfektion*

I poolade studier på vuxna med rutinmässig genomfuktning av behandlingsområdet med antibakteriell lösning före och efter applicering av läkemedlet (studierna MW2004, MW2005, MW2008 och MW2010) var förekomsten av sårinfektion högre i standardvårdsgruppen: 5,9 % i läkemedelsgruppen jämfört med 6,3% i standardvårdsgruppen, och förekomsten av cellulit var 1,1 % i läkemedelsgruppen jämfört med 0,6 % i standardvårdsgruppen.

I poolade pediatrika populationer från studierna MW2004, MW2008 och MW2012 rapporterades sårinfektion hos 1,1 % av patienterna i läkemedelsgruppen jämfört med 8,1 % i standardvårdsgruppen.

#### *Sårkomplikationer*

Rapporterade sårkomplikationer inkluderar följande: Fördjupning av brännskadan, uttorkning av brännskadan, sårruptur, funktionssvikt hos hudtransplantat.

I poolade vuxna populationer från fas 2- och 3-studier, inklusive studier före och efter införande av genomfuktning med antibakteriell lösning (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 och MW2010), med 280 patienter som behandlades med detta läkemedel och 179 patienter som fick standardvård rapporterades följande förekomster (läkemedel jämfört med standardvård):

sårkomplikationer: 3,2 % jämfört med 17 %, sårruptur: 1,1 % jämfört med 0,6 %, funktionssvikt hos hudtransplantat 2,9 % jämfört med 2,2 %.

I poolade pediatrika populationer från studierna MW2004, MW2008 och MW2012 rapporterades sårkomplikationer med liknande förekomster (läkemedel jämfört med standardvård): 5,6 % jämfört med 5,8 %, funktionssvikt hos hudtransplantat med detta läkemedel jämfört med standardbehandling: 1,1 % jämfört med 2,4 %.

#### *Takykardi*

I poolade vuxna populationer från fas 2- och 3-studier (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 och MW2010) upplevde 2,9 % av patienterna takykardi strax efter behandling med detta läkemedel. Ingen takykardi rapporterades i standardvårdsgruppen och gelvehikel-gruppen.

I poolade pediatrika populationer från studierna MW2004, MW2008 och MW2012 rapporterades en lägre förekomst av takykardi i läkemedelsgruppen (1,1 %) än i standardvårdsgruppen (3,5 %).

Alternativa orsaker till takykardi (t.ex. den generella brännskadan, ingrepp som orsakar smärta, feber och uttorkning) bör beaktas.

#### Pediatrik population

Erfarenheter från kliniska prövningar med pediatrika patienter (nyfödda upp till 18 år) inkluderar användning av detta läkemedel i en dedikerad standardvårdskontrollerad studie (MW2012), där

69 patienter exponerades för detta läkemedel (ålder från nyfödd till 18 år; se avsnitt 5.1 för åldersfördelning) och användning till pediatrika patienter i studierna MW2004 och MW2008, vilka omfattade 17 respektive 3 pediatrika patienter (ålder från 4 till 17 år).

Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter liknar överlag säkerhetsprofilen för vuxna.

På grund av det låga antalet biverkningar som rapporterats från varje åldersgrupp går det inte att dra några slutsatser om potentiella åldersrelaterade skillnader i säkerhetsprofilen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

### **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

Under den kliniska utvecklingen behandlades totalt 536 patienter med koncentratet med proteolytiska enzymer anrikade med bromelain.

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

Denna studie var en randomiserad, bedömarblindad, trearmad studie som jämförde detta läkemedel, behandling enligt standardvård och behandling med gelvehikel hos vuxna patienter med delhuds- och/eller fullhudsbrännskador. Standardvård omfattade både kirurgiska och icke-kirurgiska metoder för avlägsnande av eschar enligt utredarens omdöme. Patienterna i läkemedels- och gelgrupperna som fortfarande hade eschar kvar efter perioden med lokalbehandling behandlades med standardvård.

Totalt 175 patienter randomiserades i förhållandet 3:3:1 (detta läkemedel: standardbehandling: gelvehikel) och 169 patienter behandlades. Genomsnittlig ålder var 41 år, 70 % av patienterna var män och 30 % var kvinnor.

Sexton patienter  $\geq 65$  år (9,1 %) inkluderades i studien. Sju (7) (9,3 %) patienter i läkemedelsgruppen, 5 (6,7 %) patienter i standardvårdsgruppen och 4 (16 %) patienter i gelvehikelgruppen. Patienterna hade en eller flera målbrännskador som skulle behandlas med avlägsnande av eschar. Den genomsnittliga procentandelen av kroppsyta som utgjordes av målbrännskada per patient var 6,1 %. Majoriteten av patienterna (82 %) hade en till två målbrännskador.

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

#### Förekomst av fullständigt avlägsnande av eschar i DETECT-studien

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

ER=avlägsnande av eschar

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

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

	<b>NexoBrid (N=75)</b>	<b>Standardvård (N=75)</b>
Förekomst av kirurgisk excision (antal patienter)	4,0 % (3)	72,0 % (54)
Mediantid till fullständigt avlägsnande av eschar	1,0 dagar	3,8 dagar
Blodförlust relaterad till avlägsnande av eschar	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml

#### Långsiktiga data (12 och 24 månader efter sårslutning)

Fas 3-studien (DETECT) inkluderade långsiktig uppföljning för att bedöma kosmetiskt utseende och funktion vid uppföljningsbesöken månad 12 och 24. Vid 12 månader visade ärrbedömning enligt MVSS-skalan (Modified Vancouver Scar Score) jämförbara resultat för detta läkemedel, standardvård och gelvehikel, med medelpoäng på 3,70, 5,08 respektive 5,63. Vid 24 månader var genomsnittliga MVSS-poäng 3,04, 3,30 respektive 2,93. Statistisk analys indikerade non inferiority (fördefinierad marginal för icke-underlägsenhet på 1,9 poäng) för behandling med detta läkemedel jämfört med standardvård och visade att behandling med detta läkemedel inte har någon kliniskt negativ effekt på brännsårs kosmetiska utseende och funktion jämfört med standardbehandling 24 månader efter sårslutning.

Mätvärden för funktion och livskvalitet vid 12 och 24 månader var likartade mellan behandlingsgrupperna. Medelpoäng på LEFS-skalan (Lower Extremity Functional Scale), QuickDASH-skalan, bedömning av rörelseomfång liksom långsiktig livskvalitet enligt EQ-5D VAS-skalan (Visual Analogue Scale) och BSHS-B-skalan (Burn Specific Health Scale-Brief) var likartade mellan behandlingsgrupperna.

#### Hjärtsäkerhet

I en delstudie av hjärtsäkerhet användes EKG-mätningar från upp till 150 patienter för att utvärdera potentiella effekter av detta läkemedel på EKG-parametrar. Studien visade ingen tydlig effekt av detta läkemedel på hjärtfrekvens, PR-intervall, QRS-duration (depolarisering) eller repolarisering (QTc).

Inga nya, kliniskt relevanta morfologiska förändringar på EKG som tydde på en problematisk EKG-signal förekom.

*Studien MW2004 (fas 3)*

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

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

De två primära effektmåtten för effektanalysen var:

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

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

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

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

<sup>1</sup> Mätt vid första behandlingstillfället, om fler än en kirurgisk behandling.

<sup>2</sup> Alla randomiserade patienter för vilka data om fullständig sårslutning fanns tillgängliga.

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

\*\* Informerat samtycke

### Långsiktiga data

Den långsiktiga ärrbildningen och livskvaliteten hos vuxna och barn som deltog i studien MW2004 utvärderades i en icke-interventionell, bedömarblindad förlängningsstudie till studien MW2004. Deltagarpopulationen om 89 patienter, varav 72 vuxna och 17 pediatrika patienter (< 18 år) var representativ för populationen i studien MW-2004.

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

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

### *Den pediatrika studien MW2012 (CIDS)*

Detta är en randomiserad (1:1), öppen, standardvårdskontrollerad studie med parallella grupper med 145 inlagda patienter (0–18 år) med djupa termiska delhuds- eller fullhudsbrännskador på 1 % till 30 % av den totala kroppsytan (genomsnittlig yta på målbrännskada: 5,57 % TBSA). Patienterna randomiserades till detta läkemedel (2 g pulver i 20 g gel per 180 cm<sup>2</sup> i 4 timmar) eller standardvård (kirurgiska och/eller icke-kirurgiska metoder för avlägsnande av eschar). Studien hade tre huvudsakliga effektmått: mediantid till fullständigt avlägsnande av eschar, procent såryta som avlägsnades kirurgiskt, och hudens kosmetiska och funktionella tillstånd 12 månader efter sårslutning (MVSS-poäng). Demografisk information och huvudsakliga resultat presenteras i tabellen nedan.

Totalt 145 patienter randomiserades och ingick i den fullständiga analysuppsättningen (FAS): 72 i läkemedelsgruppen och 73 i standardvårdsarmen. Av dessa behandlades 139 (95,9 %) patienter samt inkluderades i säkerhetsanalysuppsättningen: 69 (95,8 %) i läkemedelsgruppen och 70 (95,9 %) i standardvårdsgruppen.

Åldersfördelningen var följande (läkemedel jämfört med standardvård): 0–11 månader: 4 respektive 4; 12–23 månader: 19 respektive 18; 24 månader–3 år: 15 respektive 15; 4–11 år: 25 respektive 25; samt 12–18 år: 9 respektive 11.

Patienternas ålder, etnicitet, längd, vikt och kroppsmasseindex (BMI) var generellt likartade i alla behandlingsgrupperna. På patientnivå var genomsnittlig % TBSA för målbrännskadorna 5,85 % för patienterna i läkemedelsgruppen och 5,30 % i standardvårdsgruppen.

### Effektergebnat:

Jämfört med standardvård ledde läkemedlet till betydligt kortare mediantid till fullständigt avlägsnande av eschar, och betydligt mindre medelprocentandel av sårytan där eschar avlägsnades kirurgiskt. Patienterna som behandlades med detta läkemedel genomgick färre kirurgiska escharotomier jämfört med de som fick standardvård (se tabellen).

### *Långsiktiga resultat (12 månader)*

Med avseende på kosmetiskt resultat och funktion som utvärderades efter 12 månader, bedömt enligt MVSS-skalan, uppvisade behandling med läkemedlet icke-underlägsenhet jämfört med standardvård (p-värde < 0,0001), när en marginal för icke-underlägsenhet på 1,9 användes.

Pediatriisk studie MW2012 (CIDS)

	<b>NexoBrid</b> (N = 72)	<b>Standardvård</b> (N = 73)	<b>p-värde</b>
<b>Ålder</b> (genomsnitt, SD)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
<b>Utfall</b>			
<b>Tid till fullständigt avlägsnande av eschar</b>			
Median, dagar (FAS)	0,99	5,99	0,0008
<b>Procent av sårtyta som behandlades kirurgiskt (FAS)</b>			
Medelvärde ± SD (FAS)	1,5 ± 12,13	48,1 ± 46,58	< 0,0001
<b>MVSS vid 12 månader</b>			
Medelvärde ± SD (FAS)	3,83 ± 2,876	4,86 ± 3,256	< 0,0001 (icke-underlägsenhet uppvisat)
<b>Förekomst av kirurgisk excision (%)</b>			
Andel och antal patienter som krävde kirurgisk excision för avlägsnande av eschar (FAS)*	8,33	64,38	
<b>Genomsnittstid till sista sårslutning – observerade data (dagar)</b>			
Medelvärde ± SD (FAS)	28,65 ± 16,56	27,74 ± 18,154	

\*I en undergruppsanalys enligt åldersgrupp uppvisades överlägsenhet för detta läkemedel över standardvård konsekvent i varje åldersgrupp.

Den genomsnittliga förändringen i hemoglobin efter avlägsnande av eschar på både patientnivå och procedurnivå var lägre för patienter som behandlades med läkemedlet än för de som fick standardvård.

#### *Tid till fullständig sårslutning*

Tiden det tog att uppnå fullständig (> 95 %) sårslutning på målbrännskadenivå var jämförbar mellan läkemedelsgruppen och standardvårdsgruppen. I den poolade vuxna populationen var den Kaplan-Meier-beräknade mediantiden till fullständig sårslutning (klustrade data för målbrännskador per patient) (detta läkemedel [N=280] jämfört med standardvård [N=179]): 32 (95 % KI: 29,0–34,0) dagar respektive 28 (95 % KI: 24,0–29,0) dagar.

I den poolade pediatrika populationen var tiden det tog att uppnå fullständig (> 95 %) sårslutning på målbrännskadenivå på jämförbar mellan läkemedelsgruppen och standardvårdsgruppen. Den Kaplan-Meier-beräknade mediantiden var (detta läkemedel [N=89] jämfört med standardvård [N=86]): 31 (95 % KI: 27,0–36,0) dagar respektive 31 (95 % KI: 24,0–37,0) dagar.

Resultaten från båda populationerna stödjer icke-underlägsenhet för läkemedlet jämfört med standardvård, baserat på 7 dagars marginal för icke-underlägsenhet.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Vuxen population

#### Absorption

Explorativa farmakokinetiska analyser utfördes på en subgrupp av patienter behandlade med detta läkemedel som deltog i studien MW2010 (DETECT).

Tecken på systemisk serumexponering observerades hos alla patienter efter lokal applicering av detta läkemedel. I allmänhet verkar det absorberas snabbt, med ett medianvärde för  $T_{max}$  på 4,0 timmar (behandlingsapplikationens duration). Exponering för läkemedlet observerades med mätbara serumkoncentrationer i 48 timmar efter dosadministrering.

Exponeringsresultaten från studien MW2010 anges i tabellen nedan.

Inte alla patienterna uppvisade värden på över 4 timmar, således täcker värdena för AUC<sub>last</sub> för vissa patienter bara 4 timmars exponering, att jämföra med 48 timmars exponering för andra patienter. Det fanns ett statistiskt signifikant samband mellan C<sub>max</sub> och AUC<sub>0-4</sub> för serum och dos eller % TBSA, vilket tyder på en dos-/behandlingsområdesberoende ökning av exponeringen. Djupet på det behandlade såret hade försumbar effekt på systemisk exponering.

### Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar\* uppmätta hos alla patienter från studien MW2010

Studie-ID	N	T <sub>max</sub> Median (intervall) (h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> /Dos (ng/ml/g)	AUC <sub>0-4</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>0-4</sub> /Dos (h*ng/ml/g)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>last</sub> /Dos (h*ng/ml/g)
<b>Studien MW2010-03-02</b>								
MW2010	21	4,0 (0,50-12)	200 ± 184 (Min=30,7) (Max=830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

\*Värden rapporteras som medelvärde ± SD, med undantag för T<sub>max</sub>, som rapporteras som Median (Min-Max).

AUC<sub>last</sub> = arean under kurvan fram till den sista mätbara tidpunkten, AUC<sub>0-4</sub> = arean under kurvan koncentration-tid från tidpunkt noll till tidpunkt 4h, C<sub>max</sub> = maximal observerad koncentration, T<sub>max</sub> = tidpunkt då maximal koncentration observerades

#### Distribution

Enligt en rapport i litteraturen binder cirka 50 % av bromelainet i plasma till de humana plasmaproteashämmarna α<sub>2</sub>-makroglobulin och α<sub>1</sub>-antikymotrypsin.

#### Eliminering

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

Vid undersökning hade en majoritet av patienterna inga mätbara koncentrationer efter 72 timmar.

#### Pediatrik population

Explorativa PK-analyser utfördes i en farmakokinetisk understudie till studien MW2012 (CIDS). Analyserna utfördes på data om läkemedelskoncentration i serum mot tid.

Blodprov för PK-analys samlades in från 16 patienter som behandlades med läkemedlet. Alla patienter behandlades med en enda applicering.

Tecken på systemisk serumexponering observerades hos alla 16 patienter för vilka PK-prover fanns tillgängliga. Koncentrationerna ökade relativt snabbt med medianvärden för T<sub>max</sub> mellan 2 och 4 timmar, vilket svarar mot tidsperioden för lokal applicering.

Systemisk exponering för läkemedlet korrelerade med dosen som applicerades.

Resultaten för exponeringen anges i tabellen nedan.

### Sammanfattning av PK-parametrar uppmätta i patienter från studien MW2012

(Åldersgrupp)	N*	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> /dos (ng/ml/g)	AUC <sub>0-4</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>0-4</sub> /dos (h*ng/ml/g)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>last</sub> /dos (h*ng/ml/g)
<2 <sup>a</sup>	2	2,00	200	66,7	476	159	876	292
4-11 <sup>b</sup>	5	4,0 (2,0–4,0)	205 ± 169	32,8 ± 23,9	416 ± 259	67,9 ± 44,7	2 240 ± 2 220	366 ± 350
12–18 <sup>c</sup>	3	4,0 (2,0–4,0)	180 ± 114	19,2 ± 7,50	499 ± 315	53,3 ± 20,4	1560 ± 887	174 ± 67,4

\*Tio patienter inkluderades i de huvudsakliga PK-analyserna.



## Eliminering

En majoritet av patienterna hade inga mätbara koncentrationer av läkemedlet efter 48 timmar, och inga patienter hade mätbara koncentrationer efter 72 timmar.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

De toxikologiska fynden för läkemedlet i juvenila minigrisar liknade de hos vuxna. Lokal applicering av läkemedlet (0,09 g/g) till unga grisar (2 månader gamla) orsakade inga relevanta lokala eller systemiska toxikologiska fynd vid applicering på brännskador i en formulering och dosregim som är relevant för användning till människa. Efter upprepade intravenösa injektioner med doser om 4, 8 och 12 mg/kg var tredje dag till juvenila minigrisar observerades relaterade förändringar efter den femte dosen på dag 10 i alla dosgrupper. Fynden inkluderade kramper och hudrodnad, samt fynd såsom minskad aktivitet, andningssvårigheter och ataxi hos vissa av djuren.

En trend med ökade QT- och QTc-intervall sågs på dag 10 efter dosering hos de behandlade djuren. Dessa värden inhämtades efter signifikanta kliniska observationer såsom beskrivs ovan.

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Pulver

Ammoniumsulfat  
Ättiksyra

#### Gel

Karbomer 980  
Vattenfritt dinatriumfosfat  
Natriumhydroxid  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

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

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

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

Får ej frysas.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

#### Beredning av gel (pulver blandas med gel)

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 December 2012

Datum för det senaste förnyandet: 12 August 2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

MediWound Ltd.  
42 Hayarkon St.  
81227 Yavne  
Israel

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

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

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

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

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

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

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

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

Utbildningspaketet ska innehålla följande:

- Produktresumé och bipacksedel
- Informationspaket till hälso- och sjukvårdspersonal

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

Före förskrivning av detta läkemedel

- Begränsningen av den totala yta som kan behandlas till 15 % av total kroppsytta hos vuxna och barn/ungdomar över 3 år; begränsningen till 10 % av total kroppsytta hos barn 0–3 år
- Risken för allergisk reaktion och för krossreaktivitet samt kontraindikationen hos patienter allergiska mot ananas och papain eller mot tidigare appliceringar av produkten
- Risken för ökad dödlighet hos patienter med hjärt-lungsjukdomar

Före applicering av detta läkemedel

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

Efter applicering av detta läkemedel

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

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTERKARTONG**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

NexoBrid 2 g pulver och gel till gel

koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

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

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

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen i pulvret: ättiksyra, ammoniumsulfat.

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

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver och gel till gel

1 flaska med 2 g pulver

1 flaska med 20 g gel

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/803/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

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

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**NexoBrid pulver (flaska)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: ättiksyra, ammoniumsulfat.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till gel  
2 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/803/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

Gel till NexoBrid pulver

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Gel till NexoBrid 2 g pulver

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

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

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Gel  
20 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/803/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

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

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTERKARTONG**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

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

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

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

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver och gel till gel

1 flaska med 5 g pulver

1 flaska med 50 g gel

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**



**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/803/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

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

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

NexoBrid pulver (flaska)

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: ättiksyra, ammoniumsulfat.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till gel  
5 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/803/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

Gel till NexoBrid pulver

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Gel till NexoBrid 5 g pulver

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

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

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Gel  
50 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pulver och gel ska blandas före applicering.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Kutan användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras upprättstående.

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/803/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

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

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **NexoBrid 2 g pulver och gel till gel**

koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad NexoBrid är och vad det används för**

##### **Vad NexoBrid är**

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

##### **Vad NexoBrid används för**

NexoBrid används till vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar för att avlägsna bränd vävnad från djupa eller delvis djupa brännskador i huden.

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

#### **2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används**

##### **NexoBrid får inte användas:**

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

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan NexoBrid används om:

- du eller ditt barn har en hjärtsjukdom;
- du eller ditt barn har diabetes;
- du eller ditt barn har aktivt magsår;
- du eller ditt barn har en kärlsjukdom (med blockerade blodkärl);
- du eller ditt barn har förstörade blodkärl i området nära brännskadan;
- om du eller ditt barn har implantat eller pacemaker eller en shunt;
- du eller ditt barn har problem med blödningar eller om du eller ditt barn tar blodförtunnande läkemedel;
- ditt/dina eller ditt barns sår kom i kontakt med kemikalier eller andra skadliga ämnen;
- du eller ditt barn har en lungsjukdom;
- dina eller ditt barns lungor har, eller kan ha skadats av rökinalation;



- du eller ditt barn är allergisk(t) mot latex, bistick, olivträdspollen. I så fall kan du eller ditt barn få allergiska reaktioner även mot NexoBrid.

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

Allergiska reaktioner kan vara allvarliga och kräva läkarvård.

Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten. Detta för att göra en allergisk reaktion mot NexoBrid mindre sannolik.

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

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

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

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

NexoBrid ska inte användas på kemiska brännskador, elektriska brännskador, brännskador på fötterna hos patienter med diabetes eller ocklusiv kärlsjukdom, på kontaminerade brännskador eller brännskador där NexoBrid kan komma i kontakt med främmande material (t.ex. implantat, pacemakers eller shuntar) eller stora blodkärl, ögonen eller andra viktiga kroppsdelar. NexoBrid ska användas med försiktighet på områden där det finns åderbräck (förstorade, slingriga vener) för att minska risken att det börjar blöda.

### **Andra läkemedel och NexoBrid**

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

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

NexoBrid kan:

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

- orsaka oönskat blodtrycksfall om du eller ditt barn behandlas med läkemedel som kallas ACE-hämmare, som används för att behandla högt blodtryck och andra tillstånd.
- öka dåsighet om det används tillsammans med läkemedel som kan orsaka dåsighet. Dessa läkemedel inbegriper till exempel sömnmedel, så kallade lugnande medel, vissa smärtstillande läkemedel och antidepressiva.
- Användning av silversulfadiazin eller povidonjod i sårområdet kan minska läkemedlets effekt.

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

### **Graviditet och amning**

Användning av NexoBrid rekommenderas inte under graviditet.

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

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

### **3. Hur NexoBrid används**

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

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

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

- NexoBrid ska inte appliceras på mer än 15 % (en åttondel) av den totala kroppsytan hos vuxna och barn/ungdomar från 4 till 18 år.
- Hos barn från 0 till 3 år ska det här läkemedlet inte appliceras på mer än 10 % av den totala kroppsytan.

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

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

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

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

#### **Om för stor mängd av NexoBrid används**

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

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

#### **4. Eventuella biverkningar**

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

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

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

- Feber

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

- Smärta i det behandlade området (även om läkemedel används för att förebygga eller lindra smärta på grund av avlägsnande av bränd vävnad)
- Infektion i brännskadan, inklusive infektion i huden runt skadan (cellulit)
- Sårkomplikationer, däribland att såret blir djupare, att såret öppnar sig, att såret torkar ut och bryts ned, att hudtransplantatet inte läker som det ska
- Utslag eller hudrodnad i området runt brännskadan
- Icke allvarliga allergiska reaktioner som hudutslag
- Snabba hjärtslag
- Klåda i och runt brännskadan. Klåda är en mycket vanlig del av den normala sårläkningsprocessen vid brännskador.

Mindre vanliga

- Blåmärken i sårområdet

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock

#### **Rapportering av biverkningar**

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

#### **5. Hur NexoBrid förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

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

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

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

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

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

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

Pulvret är benvitt till ljusbrunt och gelet klart och färglöst.

För information om detta läkemedel, kontakta innehavaren av godkännande för försäljning.

### **Innehavare av godkännande för försäljning:**

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

### **Tillverkare:**

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

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

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### **Beredning och administrering**

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

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

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

#### *Förberedelse av patient och såryta*

- En total såryta på högst 15 % av TBSA kan behandlas med NexoBrid hos vuxna och barn/ungdomar över 3 år. Hos barn mellan 0 och 3 år ska högst 10 % av TBSA behandlas.
- Enzymatisk debridering är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi.
- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
- Såret måste tvättas noga och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med NexoBrid och hindrar därmed NexoBrid från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan NexoBrid appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan minska NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.

Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med NexoBrid hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas. För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid, och eventuell blödning från såret, skall akuta sår såsom lacerationer (rivsår) och escharotomiskt skyddas med ett lager av steril fet salva eller fettat bandage (t.ex petrolatumgasväv). Detta för att förebygga att ytligt skadad hud blir irriterad genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid eller blod från såret. Detta läkemedel ska användas med försiktighet i områden med åderbräck för att undvika erosion av blodkärlsväggen och risken för blödning.

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

#### *Beredning av NexoBrid gel (pulver blandas med gel)*

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

#### *Applicering av NexoBrid*

- Fukta området som ska behandlas genom att stänka steril koksaltlösning på området som gränsar till den sterila adhesiva barriären med fet salva.
- Inom 15 minuter från beredning måste NexoBrid appliceras lokalt på brännskadan i ett 1,5-3 millimeter tjock lager.

- Såret måste sedan täckas med ett sterilt ocklusivt filmförband som fäster vid det sterila adhesiva barriärmaterial som applicerats enligt anvisningarna ovan (se *Förberedelse av patient och såryta*). NexoBrid gel ska fylla hela det ocklusiva förbandet och det är särskilt viktigt att ingen luft lämnas under det ocklusiva förbandet. Genom att varsamt pressa det ocklusiva förbandet mot kontaktytan med den adhesiva barriären säkerställer man att den ocklusiva filmen fäster vid den adhesiva barriären och innesluter NexoBrid på behandlingsområdet.
- Det ocklusiva förbandet måste täckas med ett löst, tjockt, luftigt förband som hålls på plats med en binda.
- Förbandet måste sitta kvar i 4 timmar.

#### *Avlägsnande av NexoBrid*

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

#### *Sårvård efter debridering*

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

#### Rekommendationer för säker hantering

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

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

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

#### Omhändertagande

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **NexoBrid 5 g pulver och gel till gel**

Koncentrat av proteolytiska enzymer anrikade med bromelain

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad NexoBrid är och vad det används för**

##### **Vad NexoBrid är**

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

##### **Vad NexoBrid används för**

NexoBrid används till vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar för att avlägsna bränd vävnad från djupa eller delvis djupa brännskador i huden.

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

#### **2. Vad du behöver veta innan NexoBrid används**

##### **NexoBrid får inte användas:**

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

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan NexoBrid används om:

- du eller ditt barn har en hjärtsjukdom;
- du eller ditt barn har diabetes;
- du eller ditt barn har aktivt magsår;
- du eller ditt barn har en kärlsjukdom (med blockerade blodkärl);
- du eller ditt barn har förstorade blodkärl i området nära brännskadan;
- du eller ditt barn har implantat eller pacemaker eller en shunt;
- du eller ditt barn har problem med blödningar eller om du eller ditt barn tar blodförtunnande läkemedel;
- ditt/dina eller ditt barns sår kom i kontakt med kemikalier eller andra skadliga ämnen;
- du eller ditt barn har en lungsjukdom;
- dina eller ditt barns lungor har, eller kan ha skadats av rökinhalation;

- du eller ditt barn är allergisk(t) mot latex, bistick, olivträdspollen. I så fall kan du eller ditt barn få allergiska reaktioner även mot NexoBrid.

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

Allergiska reaktioner kan vara allvarliga och kräva läkarvård.

Vid hudkontakt, skölj bort NexoBrid med vatten. Detta för att göra en allergisk reaktion mot NexoBrid mindre sannolikt.

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

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

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

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

NexoBrid ska inte användas på kemiska brännskador, elektriska brännskador, brännskador på fötterna hos patienter med diabetes eller ocklusiv kärlsjukdom, på kontaminerade brännskador eller brännskador där NexoBrid kan komma i kontakt med främmande material (t.ex. implantat, pacemakers eller shuntar) eller stora blodkärl, ögonen eller andra viktiga kroppsdelar. NexoBrid ska användas med försiktighet på områden där det finns åderbräck (förstorade, slingriga vener) för att minska risken att det börjar blöda.

### **Andra läkemedel och NexoBrid**

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

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

NexoBrid kan:

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



- orsaka oönskat blodtrycksfall om du eller ditt barn behandlas med läkemedel som kallas ACE-hämmare, som används för att behandla högt blodtryck och andra tillstånd.
- öka dåsighet om det används tillsammans med läkemedel som kan orsaka dåsighet. Dessa läkemedel inbegriper till exempel sömnmedel, så kallade lugnande medel, vissa smärtstillande läkemedel och antidepressiva.
- Användning av silversulfadiazin eller povidonjod i sårområdet kan minska läkemedlets effekt.

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

### **Graviditet och amning**

Användning av NexoBrid rekommenderas inte under graviditet.

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

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

### **3. Hur NexoBrid används**

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

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

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

- NexoBrid ska inte appliceras på mer än 15 % av den totala kroppsytan hos vuxna och barn/ungdomar från 4 till 18 år.
- Hos barn från 0 till 3 år ska det här läkemedlet inte appliceras på mer än 10 % av den totala kroppsytan.

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

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

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

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

#### **Om för stor mängd av NexoBrid används**

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

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

#### **4. Eventuella biverkningar**

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

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

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

- Feber

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

- Smärta i det behandlade området (även om läkemedel används för att förebygga eller lindra smärta på grund av avlägsnande av bränd vävnad)
- Infektion i brännskadan, inklusive infektion i huden runt skadan (cellulit)
- Sårkomplikationer, däribland att såret blir djupare, att såret öppnar sig, att såret torkar ut och bryts ned, att hudtransplantatet inte läker som det ska, blåmärken i sårområdet
- Utslag eller hudrodnad i området runt brännskadan
- Icke allvarliga allergiska reaktioner som hudutslag
- Snabba hjärtslag
- Klåda i och runt brännskadan. Klåda är en mycket vanlig del av den normala sårhelingsprocessen vid brännskador.

Mindre vanliga

- Blåmärken i sårområdet

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock

#### **Rapportering av biverkningar**

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

#### **5. Hur NexoBrid förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

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

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

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

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

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

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

Pulvret är benvitt till ljusbrunt och gelet klart och färglöst.

För information om detta läkemedel, kontakta innehavaren av godkännande för försäljning.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

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

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

## Beredning och administrering

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

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

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

### *Förberedelse av patient och såryta*

- En total såryta på högst 15 % av TBSA kan behandlas med NexoBrid hos vuxna och barn/ungdomar från 3 års ålder. Hos barn mellan 0 och 3 år ska högst 10 % av TBSA behandlas.
- Enzymatisk debridering är ett smärtsamt ingrepp och kräver lämplig smärtlindring och/eller anestesi.
- Smärtbehandling måste användas i enlighet med sedvanliga rutiner för omfattande förbandsbyte; behandlingen ska sättas in minst 15 minuter före applicering av NexoBrid.
- Såret måste tvättas noga och det ytliga keratinskiktet eller blåsor måste avlägsnas från sårytan eftersom keratin isolerar eschar från direkt kontakt med NexoBrid och hindrar därmed NexoBrid från att avlägsna skorpan.
- En kompress indränkt med en antibakteriell lösning måste appliceras i 2 timmar.
- Alla lokalt applicerade antibakteriella läkemedel måste avlägsnas innan NexoBrid appliceras. Kvarvarande antibakteriella läkemedel kan minska NexoBrids verkan genom att försämra dess effekt.

Ytan från vilken eschar ska avlägsnas måste omges med en adhesiv barriär i form av steril paraffinsalva genom att applicera den ett par centimeter utanför behandlingsområdet (med en dispenser). För att inte eschar ska täckas så att direktkontakt med NexoBrid hindras, får paraffinskiktet inte komma i kontakt med det område som ska behandlas. För att förebygga eventuell irritation av debriderad hud genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid, och eventuell blödning från såret, skall akuta sår såsom lacerationer (rivsår) och escharotomiskt skyddas med ett lager av steril fet salva eller fettat bandage (t.ex petrolatumgasväv). Detta för att förebygga att ytligt skadad hud blir irriterad genom oavsiktlig kontakt med NexoBrid eller blod från såret. Detta läkemedel ska användas med försiktighet i områden med åderbräck för att undvika erosion av blodkärlsväggen och risken för blödning.

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

### *Beredning av NexoBrid gel (pulver blandas med gel)*

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

### *Applicering av NexoBrid*

- Fukta området som ska behandlas genom att stänka steril koksaltlösning på området som gränsar till den sterila adhesiva barriären med fet salva.

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

#### *Avlägsnande av NexoBrid*

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

#### *Sårvård efter debridering*

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

#### Rekommendationer för säker hantering

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

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

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

### Omhändertagande

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.