

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NexoBrid 2 g прах и гел за гел

NexoBrid 5 g прах и гел за гел

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 2 g или 5 g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин (concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain), съответстващи на 0,09 g/g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин след смесване (или 2 g/22 g гел или 5g/55g гел).

Протеолитичните ензими представляват смес от ензими от стъблото на *Ananas comosus* (растението ананас).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и гел за гел

Прахът е почти бял до светло жълтокафяв на цвят. Гелът е прозрачен и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NexoBrid е показан при всички възрастови групи за отстраняване на есхари при пациенти с дълбоки частични и в пълна дълбочина термични изгаряния.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се прилага единствено от опитни медицински специалисти в специализирани центрове по изгаряния.

Дозировка

Възрастни

2 g прах в 20 g гел се прилага върху 1% от общата телесна повърхност (Total Body Surface Area, TBSA), което съответства на приблизително на 180 cm² от телесната повърхност на възрастен, с дебелина на нанесения слой гел 1,5 до 3 mm.

5g прах в 50 g гел се прилага върху 2,5% TBSA, което съответства на приблизително 450 cm² от телесната повърхност на възрастен, с дебелина на нанесения слой гел 1,5 до 3 mm.

NexoBrid не трябва да се нанася на повече от 15% TBSA (вж. също точка 4.4, "Коагулопатия").

Педиатрична популация

Деца и юноши (от раждането до 18-годишна възраст)

При педиатрични пациенти на възраст 4-18 години NexoBrid не трябва да се прилага на повече от 15% TBSA.

При педиатрични пациенти на възраст 0-3 години това лекарство не трябва да се прилага на повече от 10% TBSA.

Той трябва да се оставя в контакт с раната от изгаряне в продължение на 4 часа.
Има ограничена информация за използването на този лекарствен продукт върху области, където есхарите са останали след първото прилагане.
Не се препоръчва повторно или последващо прилагане.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Няма информация за използването при пациенти с бъбречно увреждане. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани.

Чернодробно увреждане

Няма информация за използването при пациенти с чернодробно увреждане. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани.

Пациенти в старческа възраст

Опитът при пациенти в старческа възраст (> 65 години) е ограничен. Не се налага коригиране на дозата.

Начин на приложение

Прилагане върху кожата

Преди употреба прахът трябва да се смеси с гела, при което се получава хомогенен гел. За указания относно смесването вижте точка 6.6.

Щом като се смеси, гелът трябва да се нанесе върху чиста, свободна от кератин (отстранени мехури) и влажна ранева повърхност.

Всеки флакон, гел или реконституиран гел трябва да се използва само за еднократна употреба.

Локално приложени лекарствени продукти (като сребърен сулфадiazин или повидон-йод) в областта на раната трябва да бъдат отстранени и раната трябва да се промие преди прилагането на гела, тъй като есхара, наситена с лекарствени продукти и остатъци от тях, понижава активността му и намалява неговата ефикасност.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди манипулиране със или приложение на продукта

При смесване на този лекарствен продукт под формата на прах с гела се изисква подходящ начин на работа, включително да се носят ръкавици и защитно облекло, както и защитни очила и хирургична маска (вж. точка 4.4). Прахът не трябва да се вдишва, вижте точка 6.6.

Подготовка на пациента и раневата област

С този лекарствен продукт може да се третира ранева повърхност не по-голяма от 15% TBSA (вж. също точка 4.4, "Коагулопатия").

- Ензимният дебридман е болезнена процедура и изисква адекватна аналгезия и/или анестезия. Трябва да се приложи обезболяване, както обикновено се практикува при смяна на големи превръзки; то трябва да се започне поне 15 минути преди приложението на този лекарствен продукт.

- Раната трябва да се почисти внимателно и трябва да се отстранят повърхностния кератинов слой или мехури от раневата повърхност, понеже кератинът изолира есхарата от пряк контакт с гела и пречи за отстраняване на есхарата с него.
- Трябва да се приложи превръзка, напоена в антибактериален разтвор за 2 часа.
- Преди прилагане на гела трябва да бъдат отстранени всякакви локално приложени лекарствени продукти. Остатъци от антибактериални лекарствени продукти могат да понижат активността на този лекарствен продукт, като намалят ефикасността му.
- Зоната, от която искате да отстраните есхарата, трябва да бъде обградена с адхезивна бариера със стерилна парафинова маз, която се прилага няколко сантиметра навън от третираната област (с помощта на диспенсер). Парафиновият слой не трябва да влиза в контакт с областта, която ще се третира, за да се избегне покриване на есхарата и така да се получи изолиране на есхарата от пряк контакт с гела.
За да се избегне възможно раздразнение на ожулената кожа при случаен контакт с гела и възможно кървене от основата на раната, участъците с остри рани, като разкъсвания или инцизии във връзка с ескаратомия, трябва да бъдат защитени от слой стерилна маз или превръзка, импрегнирана с маз (например марля с вазелин).
- Раната от изгаряне трябва да се напръска със стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Раната трябва да се поддържа мокра в хода на процедурата по нанасяне.

Прилагане на лекарствения продукт

- Намокрете третираната област, като напръскате със стерилен физиологичен разтвор областта, ограничена от адхезивната бариера от маз.
- В рамките на 15 минути след смесването, гелът трябва да се нанесе локално върху намокрената рана от изгаряне с дебелина от 1,5 до 3 милиметра.
- След това раната трябва да се покрие със стерилна оклузивна филмова превръзка, която прилепва към нанесения стерилен адхезивен бариерен материал, съгласно по-горните инструкции (вж. *"Подготовка на пациента и раневата област"*). Лекарственият продукт трябва да изпълва цялата оклузивна превръзка и трябва да се положат специални усилия да не се оставя въздух под оклузивната превръзка. Чрез леко притискане на оклузивната превръзка в областта на контакт с адхезивната бариера ще се осигури прилепване между оклузивния филм и стерилната адхезивна бариера и ще се постигне задържане на гела изцяло в третираната област.
- Така покритата рана трябва да се покрие още с хлабава, дебела, пухкава превръзка, прикрепена с бинт.
- Превръзката трябва да остане на мястото 4 часа.

Отстраняване на лекарствения продукт

- Отстраняването на този лекарствен продукт е болезнена процедура и изисква адекватна аналгезия и/или анестезия. Профилактично трябва да се приложат подходящи аналгетични лекарствени продукти най-малко 15 минути преди отстраняването на гела.
- След 4 часа лечение с лекарствения продукт оклузивната превръзка трябва да бъде отстранена с асептична техника.
- Адхезивната бариера трябва да се отстрани с помощта на стерилен инструмент с тъп връх (напр. шпатула за език).
- Разтворената есхара трябва да се отстрани от раната чрез стерилен инструмент с тъп връх.
- Раната трябва внимателно да бъде избърсана първо с голяма стерилна суха марля или кърпа, след това със стерилна марля или кърпа, която е била накисната със стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Третираната областта трябва да се трие до поява на розовееща повърхност с точковидно кървене или белезникава тъкан. Триенето няма да отстрани прилепнала неразтворена есхара, в областите където е останала такава.
- Трябва да се приложи превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на още 2 часа.

Грижи за раната след дебридман

- Обработената с дебридман област трябва незабавно да бъде покрита с постоянни или временни заместители на кожа или с превръзка, за да се избегне изсъхване и/или образуване на псевдоесхара и/или инфекция.
- Преди да се постави постоянно кожно покритие или временен кожен заместител, върху току що ензимно дебридираната област трябва да се приложи абсорбираща, влажна до сухо, превръзка.
- Преди прилагането на трансплантатите или на първичната превръзка, дебридираното ложе трябва да се почисти и опресни напр. чрез четкане или надраскване, за да стане възможно прилепване на превръзката.
- Рани с области на изгаряния в цяла дълбочина и дълбоки изгаряния трябва да бъдат покрити с автоприсадка възможно най-скоро след дебридмана. Трябва добре да се обмисли и евентуално поставяне на постоянни кожни покрития (напр. автографт) върху дълбоки изгаряния в частична дълбочина бързо след дебридмана (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към ананас или папая/папаин (вж. също точка 4.4), или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност

Способността на този лекарствен продукт (протеинов продукт) да причинява сенсibilизация трябва да се има предвид.

Има съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия (с прояви като обрив, еритем, понижено кръвно налягане, тахикардия) при пациенти, подложени на дебридман с този лекарствен продукт (вж. точка 4.8). В такива случаи се счита, че е възможно да съществува причинно-следствена връзка с този лекарствен продукт, но трябва да се има предвид и възможна алергия към съпътстващи лекарствени продукти, като опиоидни аналгетици.

В литературата има съобщения за алергични реакции към вдишан бромелаин (включително анафилактични реакции и други реакции от бърз тип с прояви като бронхоспазм, ангиоедем, уртикария и лигавични и стомашно-чревни реакции). Не е установен професионален риск при проучване за оценка на количеството на пренасяните по въздуха частици по време на приготвянето на този лекарствен продукт.

В допълнение има съобщения за кожна алергична реакция от забавен тип (хейлит) след продължителна дермална експозиция (вода за уста), както и съмнение за сенсibilизация след перорална експозиция и след многократна професионална експозиция на дихателните пътища. Преди приложението трябва да се снесе анамнеза за наличие на алергия (вж. точки 4.3 и 6.6).

Експозиция на кожата

В случай на експозиция на кожата този лекарствен продукт трябва да се отбие с вода, за да се намали вероятността за кожна сенсibilизация (вж. точка 6.6).

Кръстосана свръхчувствителност

В литературата има съобщения за кръстосана свръхчувствителност между бромелаин и папая/папаин, както и латексови протеини (известна като "латекс-плод" синдром), пчелна отрова и полени на маслиново дърво.

Аналгезия

Ензимният дебридман е болезнена процедура и може да се прилага само след постигане на адекватна аналгезия и/или анестезия.

Рани от изгаряния, при които този лекарствен продукт не се препоръчва

Не се препоръчва използването на това лекарство върху:

- проникващи рани от изгаряния, където има оголени или в процеса на дебридман могат да бъдат оголени импланти (напр. импланти, пейсмейкъри и шънтове) и/или жизненоважни структури (напр. по-големи съдове, очи).
- рани от химическо изгаряне.
- рани, замърсени с радиоактивни или други опасни вещества, за да бъдат избегнати непредвидими реакции с продукта и повишения риск от разпространение на вредното вещество.
- изгаряне на ходилата при пациенти с диабет и пациенти с оклузивна съдова болест.
- изгаряния от електрически ток.

Изгаряния, при които липсва или има ограничен опит

Няма опит от използването на този лекарствен продукт при изгаряния в областта на перинеума и гениталиите.

Употреба при пациенти с кардиопулмонални и пулмонални болести

Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с кардиопулмонални и пулмонални болести, включително при белодробно увреждане след изгаряне и съмнение за белодробно увреждане след изгаряне.

Употреба при пациенти с варикозни вени

Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание в области с варикозни вени, за да се предотврати ерозия на стената на вените и рискът от кървене.

Рани от изгаряне по лицето

Има съобщения в литературата за успешно използване на този лекарствен продукт върху рани от изгаряне по лицето. Хирургите специалисти по изгаряния, които нямат опит с употребата на този лекарствен продукт, не трябва да започват използването му върху рани от изгаряния по лицето. При такива пациенти този лекарствен продукт трябва да се използва внимателно.

Защита на очите

Трябва да се избягва пряк контакт с очите. Очите трябва да бъдат внимателно защитени при лечение на изгаряния по лицето, като се използва маз за очи върху очите и обграждаща адхезивна бариера с вазелин, за да се изолират очите и да се покрият с оклузивен филм. При експозиция на очите, промийте засегнатото око с обилно количество вода за поне 15 минути. Препоръчва се офталмологичен преглед преди и след дебридман.

Системна абсорбция

Концентратът от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин, се абсорбира системно от областите с изгаряния (вж. точка 5.2).

Има ограничени фармакокинетични данни при пациенти с TBSA над 15%. От гледна точка на безопасността (вж. също точка 4.4, „Коагулопатия“) този лекарствен продукт не трябва да се нанася на повече от 15% от общата телесна повърхност (Total Body Surface Area, TBSA) при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 4-18 години.

При педиатрични пациенти на възраст 0-3 години този лекарствен продукт не трябва да се нанася на повече от 10% TBSA.

Предотвратяване на раневи усложнения

При използване на този лекарствен продукт трябва да се спазват основните принципи на добрата грижа за раните от изгаряне. Това включва поставяне на подходяща превръзка за рани върху откритите тъкани (вж. точка 4.2).

При клиничните проучвания рани с видими остатъци от дерма са били оставяни да заздравеят чрез спонтанна епителизация. При няколко случая не е настъпило адекватно заздравяване и на по-късен етап е била необходима автоприсадка, което е довело до забавяне на затварянето на раната, което от своя страна може да е свързано с повишен риск за свързани с раната усложнения. По тази причина рани с области с изгаряне в пълна дълбочина и дълбоко изгаряне, които няма да заздравеят спонтанно чрез своєвременна епителизация, трябва да бъдат покривани с автоприсадка възможно най-рано след дебридман с този лекарствен продукт (вж. точка 5.1). Необходимо е добре да се обмисли и поставянето на постоянни кожни покрития (напр. автоприсадка) върху дълбоки изгаряния в частична дълбочина бързо след дебридман с този лекарствен продукт (вж. точки 4.2 и 4.8).

Подобно на ситуацията след хирургичен дебридман на ранево ложе, с цел предпазване от изсъхване и/или образуване на псевдоесхара и/или инфекция, обработената област трябва да бъде покрита незабавно с временни или постоянни заместители на кожа или превръзки. При прилагане на постоянно кожно покритие (напр. автоприсадка) или временни заместители на кожа (напр. алоприсадка) на област, която е прясно обработена с ензими, е необходимо внимателно да се почисти и опресни обработеното ложе чрез напр. четкане или надраскване, за да се осигури прилепване.

Коагулопатия

В литературата има съобщения за потискане на тромбоцитната агрегация, спад на нивата на фибриноген в плазмата и умерено повишаване на парциалното тромбопластиново и протромбиново времена като възможни ефекти след перорално приложение на бромелаин. *In vitro* данни и данни от проучвания при животни предполагат, че бромелаин може също така да стимулира и фибринолизата. В хода на клиничното разработване на този лекарствен продукт не е имало белези на повишена склонност към кървене или кървене в областта, която е подложена на дебридман.

Лекарството не трябва да се използва при пациенти с неконтролирани нарушения на кръвосъсирването. То трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, подложени на терапия с антикоагуланти или други лекарствени продукти, повлияващи кръвосъсирването, и при пациенти с нисък брой на тромбоцитите и повишен риск от кървене по други причини, напр. пептична язва и сепсис. Пациентите трябва да бъдат проследявани за възможни признаци на нарушения на кръвосъсирването и признаци на кървене.

Клинично проследяване

В допълнение към рутинното проследяване на пациенти с изгаряния (напр. жизнени показатели, обемн/воден/електролитен статус, пълна кръвна картина, серумен албумин и нива на чернодробните ензими), лекуваните с този лекарствен продукт пациенти трябва да се проследяват за:

- Повишаване на температурата.
- Признаци на локални и системни възпалителни и инфекциозни процеси.
- Състояния, които могат да бъдат ускорени или влошени от премедикация с аналгетици (напр. дилатация на стомаха, гадене и риск за внезапно повръщане, запек) или антибиотична профилактика (напр. диария).
- Признаци на локални и системни алергични реакции.
- Потенциални ефекти върху хемостазата (вж. по-горе).

Отстраняване на локално приложени антибактериални лекарствени продукти преди прилагане на този лекарствен продукт

Всякакви локално приложени антибактериални лекарствени продукти трябва да бъдат отстранени преди прилагане на този лекарствен продукт. Остатъците от антибактериални лекарствени продукти понижават активността на този лекарствен продукт, като намаляват ефикасността му.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Лекарствени продукти, които повлияват кръвосъсирването

Има съобщения за потискане на тромбоцитната агрегация и спад на нивата на фибриноген в плазмата и умерено повишаване на парциалното тромбoplastиново и протромбиново време като възможни ефекти след перорално приложение на бромелаин. *In vitro* данни и данни от проучвания при животни предполагат, че бромелаин може също така да стимулира и фибринолизата. По тази причина са необходими повишено внимание и проследяване при предписване на лекарствени продукти за съпътстваща употреба, които повлияват кръвосъсирването (вж. също точка 4.4.).

Субстрати на CYP2C8 и CYP 2C9

Когато се абсорбира, лекарственият продукт е инхибитор на цитохром P450 2C8 (CYP2C8) и P450 2C9 (CYP2C9). Това трябва да се има предвид при употреба на този лекарствен продукт при пациенти, които получават субстрати на CYP2C8 (включително амиодарон, амодиаквин, хлороквин, флувастатин, паклитаксел, пиоглитазон, репаглинид и тораземид) и субстрати на CYP2C9 (вкл. ибупрофен, толбутамид, глипизид, лосартан, целекоксиб, варфарин и фенитоин).

Антибактериални лекарствени продукти за локално приложение

Локално приложени антибактериални лекарствени продукти (напр. сребърен сулфадиазин или повидон йод) могат да намалят ефикасността на този лекарствен продукт (вж. точка 4.4.).

Флуороурацил и винкристин

Бромелаин може да усили действието на флуороурацил и винкристин. Пациентите трябва да бъдат проследявани за повишена токсичност.

АСЕ-инхибитори

Бромелаин може да усили хипотензивния ефект на АСЕ-инхибитори, като води до по-голям от очаквания спад на кръвното налягане. Трябва да се следи кръвното налягане при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори.

Бензодиазепини, барбитурати, опиодни аналгетици и антидепресанти

Бромелаин може да усили сънливостта, причинена от някои лекарствени продукти (напр. бензодиазепини, барбитурати, опиодни аналгетици и антидепресанти). Това трябва да се има предвид при прилагане на подобни продукти.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при деца/юноши.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин, при бременни жени.

Проучванията при животни не са достатъчни за адекватна оценка на потенциала на този лекарствен продукт да повлияе развитието на ембриона/фетуса (вж. точка 5.3).

Понеже безопасната употреба на лекарствения продукт по време на бременност все още не е установена, той не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали концентратът от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин или метаболитите му се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови поне за 4 дни след започване на приложението на NexoBrid.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка ефекта на този лекарствен продукт върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в сборна популация възрастни от проучвания MW2004, MW2005, MW2008 и MW2010 в рамата на лечение с лекарствения продукт (общо 203 пациенти) са пирексия и болка (с честота съответно 13,3% и 3,9%).

Най-често съобщаваните нежелани реакции в сборната педиатрична популация (0-18 години) (общо 89 пациенти) от проучвания MW2004, MW2008 и MW2012 в рамата на лечение с лекарствения продукт са пирексия и болка (с честота съответно 16,9% и 7,9%).

Списък на нежелани лекарствени реакции до 3 месеца след затваряне на раната в табличен вид

Следните определения се отнасят за използваните по-долу термини за честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Представените по-долу честоти на нежеланите лекарствени реакции отразяват използването на този лекарствен продукт за отстраняване на есхари от дълбоки частични или в пълна дълбочина изгаряния при схема с използване на локална антибактериална профилактика, препоръчвана аналгезия/анестезия, както и покриване на раната след прилагане на лекарството в продължение на 4 часа с оклузивна превръзка за задържане на този лекарствен продукт върху раната.

Инфекции и инфестации

Чести: Ранева инфекция, включително целулит*

Нарушения на имунната система

Чести: Несериозни алергични реакции, като обрив^a

С неизвестна честота: Сериозни алергични реакции, включително анафилаксия^a

Сърдечни нарушения

Чести: Тахикардия*

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Раневи усложнения*, локален обрив, локален сърбеж

Нечести: Интрадермален хематом

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Пирексия/хипертермия*

Чести: Локална болка*

*вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

^a вижте точка 4.4.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Пирексия/хипертермия

В сборната популация възрастни от проучвания MW2004, MW2005, MW2008 и MW2010 с рутинно напояване с антибактериално средство на третираната област преди и след прилагането на този лекарствен продукт (вж. точка 4.2) се съобщава за пирексия, хипертермия и повишена телесна температура при 13,3% от възрастните пациенти, лекувани с този лекарствен продукт, спрямо 9,7% от пациентите, лекувани съгласно стандарта за грижи (standard of care, SOC).

При ранните проучвания без използване на напояване с антибактериално средство (проучвания MW2001 и MW2002) за пирексия или хипертермия се съобщава при (лекувани с този лекарствен продукт спрямо SOC): 35,1% спрямо 8,6% от възрастните пациенти.

В сборната педиатрична популация от проучвания MW2004, MW2008 и MW2012 с рутинно напояване с антибактериално средство преди и след лечението за повишена температура/пирексия или хипертермия се съобщава при 16,9% от пациентите, лекувани с този лекарствен продукт, спрямо 9,3% от пациентите, лекувани съгласно SOC.

Локална болка

В сборната популация възрастни пациенти от проучвания MW2004, MW2005, MW2008 и MW2010, при които е приложено профилактично обезболяване (както е посочено в точка 4.2), за свързани с болка НС се съобщава при 3,9% от пациентите, лекувани с този лекарствен продукт спрямо 3,5% от пациентите, лекувани съгласно SOC.

При ранните проучвания преди въвеждането на превантивни действия (Проучвания MW2001 и MW2002), включващи възрастни пациенти, при които обезболяване е давано при нужда, за болка се съобщава при 23,4% от пациентите, лекувани с този лекарствен продукт, и при 5,7% в групата на лечение съгласно SOC.

В сборната педиатрична популация от проучвания MW2004, MW2008 и MW2012 (след въвеждането на превантивни действия) за болка се съобщава при (лекувани с този лекарствен продукт спрямо SOC): 7,9% спрямо 9,3% от пациентите.

Ранева инфекция

В сборните проучвания при възрастни с рутинно напояване с антибактериално средство на третираната област преди и след приложението на лекарствения продукт (проучвания MW2004, MW2005, MW2008 и MW2010) честотата на ранева инфекция е по-висока в групата на лечение съгласно SOC: 5,9% в групата на лечение с лекарствения продукт спрямо 6,3% в групата на лечение съгласно SOC, а честотата на целулит е 1,1% спрямо 0,6% съответно в групата на лечение с лекарствения продукт спрямо групата на лечение съгласно SOC.

В сборната педиатрична популация от проучвания MW2004, MW2008 и MW2012 за ранева инфекция се съобщава при 1,1% от пациентите на лечение с лекарствения продукт спрямо 8,1% от пациентите на лечение съгласно SOC.

Раневи усложнения

Съобщенията за раневи усложнения включват следните: увеличаване на дълбочината на раната, изсъхване на раната, повторно отваряне на раната, загуба на присадката/неуспех на присадката. В сборната популация възрастни от проучванията фаза 2 и 3, включително проучванията преди и след въвеждането на напояване с антибактериално средство (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 и MW2010), включващи 280 пациенти, лекувани с този лекарствен продукт и 179 пациенти, лекувани съгласно SOC, се съобщава за следните честоти (лекарствен продукт спрямо SOC): ранево усложнение: 3,2% спрямо 1,7%, разлагане на увредената тъкан на раната: 1,1% спрямо 0,6%, неуспех/загуба на кожната присадка: 2,9% спрямо 2,2%. Само в сборната педиатрична популация от проучвания MW2004, MW2008 и MW2012 за ранево усложнение се съобщава със сходна честота (лекарствен продукт спрямо SOC): 5,6% спрямо 5,8%, неуспех/загуба на кожната присадка при лечение с този лекарствен продукт спрямо лечение съгласно SOC: 1,1% спрямо 2,4%.

Тахикардия

В сборната популация възрастни от проучванията фаза 2 и 3 (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 и MW2010) 2,9% от пациентите са получили тахикардия, близка по време до лечението с този лекарствен продукт. Няма съобщения за тахикардия в рамената на лечение съгласно SOC и с гел носител.

В сборната педиатрична популация от проучванията MW2004, MW2008 и MW2012 за тахикардия се съобщава с по-малка честота при пациентите, лекувани с лекарствения продукт (1,1%), в сравнение с пациентите, лекувани съгласно SOC (3,5%).

Трябва да се имат предвид други възможни причини за тахикардия (напр. общо състояние на изгарянето, процедури, причиняващи болка, повишена температура и дехидратация).

Педиатрична популация

Опитът от клиничните изпитвания при педиатрични пациенти (новородени до 18-годишна възраст) включва употреба на лекарствения продукт в специално SOC-контролирано проучване (MW2012), при което 69 пациенти са с експозиция на този лекарствен продукт (възрастов диапазон новородени-18 години; вижте 5.1 за възрастовото разпределение), и употреба при педиатрични пациенти в проучванията MW2004 и MW2008, в които са включени съответно 17 и 3 педиатрични пациенти (възрастов диапазон 4-17 години).

Като цяло профилът на безопасност при педиатричните пациенти е сходен с профила на безопасност при възрастни.

Поради ниския брой на съобщените нежелани реакции във всяка възрастова група, не е възможно да бъдат направени валидни заключения относно свързаните с възрастта разлики в профила на безопасност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Лечението с концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин, приготвен в съотношение прах:гел 1:5 (0,16 g на g в смесения гел) при пациенти с дълбоки изгаряния (частични и/или в цяла дълбочина) в рамките на клинично проучване не води до значими разлики по отношение на безопасността в сравнение с лечение с концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин, приготвен в съотношение прах:гел 1:10 (0,09 g на 1 g в смесения гел).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Препарати за лечение на рани и язви, протеолитични ензими;
АТС код: D03BA03.

Механизъм на действие

Сместа от ензими в този лекарствен продукт разтваря есхари в рани от изгаряния. Не са установени специфичните компоненти, осъществяващи този ефект. Основната съставка е стеблен бромелаин.

Клинична ефикасност и безопасност

В хода на клиничното разработване общо 536 пациенти са били лекувани с концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин.

Проучване DETECT (MW2010-03-02) - (фаза 3b)

Това е рандомизирано, контролирано, заслепено за оценителя проучване с три рамена, сравняващо този лекарствен продукт, лечение съгласно стандарта за грижи (SOC) и лечение с гел носител, при възрастни участници с дълбоки термични изгаряния в частична (DPT) и/или в пълна (FT) дълбочина. SOC включва както хирургични, така и нехирургични методи за отстраняване на есхарата по преценка на изследователите. Участниците в рамената на лечение с лекарствения продукт и с гел носител, при които есхарата е останала след периода на локално лечение, са лекувани съгласно SOC.

Общо 175 участници са рандомизирани в съотношение 3:3:1 (този лекарствен продукт: SOC:гел носител) и 169 участници са лекувани. Средната възраст е 41 години, 70% от участниците са мъже и 30% са жени.

В проучването са включени шестнадесет пациенти на възраст ≥ 65 години (9,1%): седем (7) (9,3%) пациенти в рамото на лечение с лекарствения продукт, 5 (6,7%) пациенти в рамото на лечение съгласно SOC и 4 (16%) пациенти в рамото на лечение с гел носител. Участниците имат една или повече таргетни рани (target wounds, TW), които трябва да бъдат лекувани за отстраняване на есхарата. Средният процент BSA на всички TW на участник е 6,1%. Повечето участници (82%) имат една до две TW.

Първичната крайна точка е честотата на пълно отстраняване ($> 95\%$) на есхарата в сравнение с гел носител. Вторичните крайни точки включват времето до пълно отстраняване на есхарата, честотата на хирургична ексцизия, както и кръвозагубата, свързана с дебридман, в сравнение със SOC. Времето до пълно затваряне на раната, дългосрочният козметизис и функционалните измервания чрез Модифицираната скала Ванкувър за оценка на белезите (Modified Vancouver Scar Scale, MVSS) след 12-месечния период на проследяване са анализирани като крайни точки за безопасност.

Честота на пълно отстраняване на есхарата в проучването DETECT

	NexoBrid (OE/N)	Гел носител (OE/N)	P-стойност
Честота на пълно отстраняване на есхарата	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p < 0,0001

OE=отстраняване на есхарата

В сравнение със SOC този лекарствен продукт води до значимо намаляване на честотата на хирургично отстраняване на есхарата (тангентна/минимална/авулзивна/Versajet и/или дермабразивна ексцизия), времето до пълно отстраняване на есхарата и действителната кръвозагуба, свързана с отстраняването на есхарата, както е показано по-долу. Сходна ефикасност за отстраняване на есхарата е наблюдавана при популацията в старческа възраст.

Честота на хирургична ексцизия на есхарата, време до пълно отстраняване на есхарата и кръвозагуба в проучването DETECT

	NexoBrid (N=75)	Стандарт за грижи (N=75)
Честота на хирургична ексцизия (брой участници)	4,0% (3)	72,0% (54)
Медиана на времето до пълно отстраняване на есхарата	1,0 ден	3,8 дни
Кръвозагуба, свързана с отстраняване на есхарата	14,2 ±512,4 ml	814,5 ±1020,3 ml

Данни от дългосрочното проследяване (12 и 24 месеца след затваряне на раната)

Проучването фаза 3 (DETECT) включва дългосрочно проследяване за оценка за козметиса и функцията при визитите за проследяване на 12-ия и 24-тия месец. На 12-ия месец оценката на белезите с използване на скала по Модифицираната скала Ванкувър за оценка на белезите (Modified Vancouver Scar Score, MVSS) показва сравними резултати между този лекарствен продукт, SOC и гел носител, със средни скорове съответно 3,70; 5,08 и 5,63. На 24-тия месец средните скорове по MVSS са съответно 3,04; 3,30 и 2,93. Статистическите анализи показват не по-малка ефикасност (предварително определена граница за не по-малка ефикасност (NI) 1,9 точки) на лечението с този лекарствен продукт в сравнение със SOC и доказват, че лечението с този лекарствен продукт няма клинично значим вреден ефект върху козметиса на белезите от изгаряне и функцията в сравнение с лечението съгласно SOC на 24-тия месец след затваряне на раната.

Измерванията на функционалното състояние и качеството на живот (quality of life, QOL) на 12-ия и 24-тия месец са сходни сред групите на лечение. Средните скорове по скалата за функционална оценка на долните крайници (Lower Extremity Functional Scale, LEFS), средните QuickDASH скорове, оценките на обхвата на движение (range of motion, ROM), както и дългосрочното QOL, измерено с EQ-5D VAS (визуална аналогова скала) и по специфичната за изгаряния кратка скала за оценка на здравословното състояние (Burn Specific Health Scale-Brief, BSHS-B), са сходни сред рамената на лечение.

Безопасност по отношение на сърдечната дейност

В подпроучване за оценка на безопасността по отношение на сърдечната дейност са използвани ЕКГ-тата на до 150 пациенти за оценка на потенциалните ефекти на този лекарствен продукт върху ЕКГ параметрите. Проучването не показва ясен ефект на този лекарствен продукт върху сърдечната честота, PR интервала, QRS продължителността (сърдечна деполяризация) и сърдечната реполяризация (QTc). Няма нови клинично значими морфологични ЕКГ промени, показващи сигнал, будещ безпокойство.

Проучване MW2004 (фаза 3)

Това е рандомизирано, многоцентрово, международно, отворено, потвърдително проучване фаза 3 за оценка на този лекарствен продукт в сравнение със SOC при хоспитализирани пациенти с дълбоки термични изгаряния (в частична и/или в цяла дълбочина), обхващащи от 5 до 30% TBSA, като общо раните от изгаряне не надхвърлят 30% TBSA. Средната третирана област на TW в % TBSA е 5,1±3,5 при този лекарствен продукт и 5,2±3,4 при SOC. Възрастовият диапазон на пациентите, лекувани с този лекарствен продукт, е от 4,4 до 55,7 години. Възрастовият диапазон на пациентите в SOC групата е от 5,1 до 55,7 години.

Съставните първични крайни точки за анализ на ефикасността са:

- процент на дълбоките рани с частична дълбочина на изгарянията, налагащи ексцизия или дермабразео и
- процент на дълбоките рани с частична дълбочина на изгарянията, при които е използвана автоприсадка.

Втората съставна първична крайна точка може да бъде оценявана само за дълбоки изгаряния в частична дълбочина, понеже изгарянията в цяла дълбочина винаги налагат използване на присадка.

Данните за ефикасност, получени от това проучване, комбинирани за всички възрастови групи, както и от анализа на подгрупите при деца и юноши са представени по-долу.

	NexoBrid	SOC	p-стойност
Дълбоки рани с изгаряния в частична дълбочина, които изискват ексцизия/дермабразео (хирургична обработка)			
Брой рани	106	88	
% на рани, изискващи хирургична намеса	15,1%	62,5%	<0,0001
% от площта на раната, обработена с ексцизия или дермабразео ¹ (средна $\pm$ CO)	5,5% $\pm$ 14,6	52,0% $\pm$ 44,5	<0,0001
Дълбоки рани с изгаряния в частична дълбочина, с присадка*			
Брой рани	106	88	
% на раните с присадка	17,9%	34,1%	0,0099
% от площта на раната, покрита с присадка (средна $\pm$ CO)	8,4% $\pm$ 21,3	21,5% $\pm$ 34,8	0,0054
Дълбоки рани от изгаряния в частична и/или в пълна дълбочина, които изискват ексцизия/дермабразео (хирургична обработка)			
Брой рани	163	170	
% на раните, изискващи хирургична обработка	24,5%	70,0%	<0,0001
% от площта на раната, обработена с ексцизия или дермабразео ¹ (средна $\pm$ CO)	13,1% $\pm$ 26,9	56,7% $\pm$ 43,3	<0,0001
Време до пълно затваряне на раната (време от ФИС**)			
Брой пациенти ²	70	78	
Дни до затваряне на последната рана (средна $\pm$ CO)	36,2 $\pm$ 18,5	28,8 $\pm$ 15,6	
Време до успешно отстраняване на есхара			
Брой пациенти	67	73	
Дни (средна $\pm$ CO) от информираното съгласие	0,8 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 5,8	
Пациенти, за които не се съобщава да имат успешно отстраняване на есхара	7	8	

¹ Измерени при първата намеса, ако е имало повече от една хирургична намеса.

² Всички рандомизирани пациенти, за които има данни за напълно затваряне на раните.

* Крайната точка може да се оцени само за дълбоки рани в частична дълбочина без области с изгаряне в пълна дълбочина, понеже изгарянията в пълна дълбочина винаги налагат използване на присадка.

** Формуляр за информирано съгласие

Данни от дългосрочно проследяване

Образуването на белези и качеството на живот в дългосрочен план при възрастни и деца, участвали в проучването MW2004, са оценени в едно неинтервенционално, заслепено за оценителя продължение на проучването MW2004.

Включената популация от 89 участници, включващи 72 възрастни и 17 педиатрични участници (<18 години), е представителна за популацията в проучване MW2004.

Оценката на белезите на 2-5 години с използване на MVSS показва сравними резултати между групите в проучването със среден пълен общ скор 3,12 спрямо 3,38, съответно при лекарствения продукт спрямо SOC ($p=0,88$).

QOL е оценено при възрастни с използване на SF-36 въпросника. Средните скорове за различните параметри са сходни и в двете групи. Общият скор за физикалната компонента (съответно 51,1 спрямо 51,3) и общият скор за менталната компонента (съответно 51,8 спрямо 49,1) са сравними между двете групи.

Педиатрично проучване MW2012 (CIDS)

Това проучване е рандомизирано (1:1), открито, SOC-контролирано проучване с паралелни групи при 145 хоспитализирани участници (на възраст 0-18 години) с дълбоки частични и в пълна дълбочина термични изгаряния, засягащи 1% до 30% от общата телесна повърхност (средна повърхност на TW: 5,57% TBSA). Участниците са рандомизирани на лечение с този лекарствен продукт (2 g прах в 20 g гел на 180 cm² за 4 час) или съгласно SOC (процедури за хирургично и/или нехирургично отстраняване на есхарата). Има три съвместни първични крайни точки: медианата на времето до пълно отстраняване на есхарата, % на хирургично ексцизираната ранева повърхност и козмезиса и функционалното състояние на кожата на 12-тия месец след затваряне на раната (скор по Модифицираната скала Ванкувър за оценка на белезите (Modified Vancouver Scar Scale)). Демографските данни и основните резултати са дадени в таблицата по-долу.

Общо 145 пациенти са рандомизирани и включени в цялата анализирана група (full analysis set, FAS): 72 в рамото на лечение с лекарствения продукт и 73 в рамото на лечение съгласно SOC. От тях 139 (95,9%) пациенти са лекувани и включени в групата за анализ за безопасност (safety analysis set, SAS): 69 (95,8%) в рамото на лечение с лекарствения продукт и 70 (95,9%) в рамото на лечение съгласно SOC

Възрастовото разпределение е, както следва (лекарствен продукт спрямо SOC): 0-11 месеца: 4 спрямо 4, 12-23 месеца: 19 спрямо 18, 24 месеца–3 години: 15 спрямо 15, 4-11 години: 25 спрямо 25 и 12-18 години: 9 спрямо 11.

Като цяло възрастта на пациентите, етническата принадлежност, ръстът, теглото и индексът на телесната маса (body mass index, BMI) са сходни между рамената на лечение. На ниво пациент, средният % TBSA на TW е 5,85% при пациентите в рамото на лечение с лекарствения продукт спрямо 5,30% в рамото на лечение съгласно SOC.

Резултати за ефикасност:

В сравнение със SOC лечението с лекарствения продукт води до значително по-малка медиана на времето до пълно отстраняване на есхарата, значително по-малък среден процент на хирургично ексцизираната раневата повърхност за отстраняване на есхарата. Пациентите, лекувани с този лекарствен продукт, имат по-малко хирургични ексцизии в сравнение със SOC. (вж. таблицата)

Дългосрочни резултати (на 12-ия месец)

По отношение на козмезиса и функционалното състояние, оценени на 12-ия месец с измерване чрез MVSS, е демонстрирана не по-малка ефикасност на лечението с лекарствения продукт в

сравнение със SOC (p-стойност < 0,0001), като е използвана граница за не по-малка ефикасност 1,9.

Педиатрично проучване MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (N = 72)	SOC (N = 73)	p-стойност
Възраст (средна с-ст, SD)	5,71 (4.84)	5,83 (4,91)	
Резултати			
Време до пълно отстраняване на есхарата			
Медиана, дни (FAS)	0,99	5,99	0,0008
Процент на хирургично ексцизираната ранева повърхност (FAS)			
Средно $\pm$ SD (FAS)	1,5 $\pm$ 12,13	48,1 $\pm$ 46,58	< 0,0001
MVSS на 12-тия месец			
Средно $\pm$ SD (FAS)	3,83 $\pm$ 2,876	4,86 $\pm$ 3,256	< 0,0001 (Показана не по-малка ефикасност)
Честота на хирургична ексцизия (%)			
Съотношение и брой на пациентите, нуждаещи се от хирургична ексцизия за отстраняване на есхарата (FAS)*	8,33	64,38	
Средно време до пълно затваряне на раната – наблюдавани данни (дни)			
Средно $\pm$ SD (FAS)	28,65 $\pm$ 16,56	27,74 $\pm$ 18,154	

*В подгрупов анализ по възрастови групи превъзходството на този лекарствен продукт над SOC е демонстрирано последователно във всяка възрастова група.

Средната промяна в хемоглобина след процедури за отстраняване на есхарата, както на ниво пациент, така и на ниво процедура, е по-малка при пациентите, лекувани с лекарствения продукт, в сравнение с лечение съгласно SOC.

Време до постигане на пълно затваряне на раната

Времето до постигане на пълно (> 95%) затваряне на раната на ниво TW е сравнимо между рамената на лечение с този лекарствен продукт и съгласно SOC. В сборната популация възрастни медианата на времето до пълно затваряне на раната, изчислена по метода на Kaplan-Meier (клъстерирани данни от TW при един пациент), е (този лекарствен продукт [N=280] спрямо SOC [N=179]): съответно 32 (95% CI: 29,0-34,0) дни спрямо 28 (95% CI: 24,0-29,0) дни. В сборната педиатрична популация времето до постигане на пълно (> 95%) затваряне на раната на ниво TW е сравнимо в рамената на лечение с лекарствения продукт и съгласно SOC. Медианата на времето, изчислена по метода на Kaplan-Meier, е (този лекарствен продукт [N=89] спрямо SOC [N=86]): съответно 31 (95% CI: 27,0-36,0) дни спрямо 31 (95% CI: 24,0-37,0) дни.

Резултатите и от двете популации потвърждават не по-малката ефикасност на лекарствения продукт в сравнение със SOC на базата на 7-дневна граница за не по-малка ефикасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Популация възрастни

Абсорбция

Експлораторни фармакокинетични анализи са извършени при една подгрупа пациенти, лекувани с този лекарствен продукт, които са участвали в проучване MW2010 (DETECT).

Доказателства за системна експозиция са наблюдавани при всички пациенти след локално приложение на този лекарствен продукт. Обикновено той изглежда се абсорбира бързо, с медиана на стойността на T_{max} 4,0 часа (продължителност на приложението на лекарството). Експозиция на този лекарствен продукт с измерими серумни концентрации се наблюдава до 48 часа след приложението на дозата.

Резултатите за експозицията от проучване MW2010 са описани в таблицата по-долу. Не всички пациенти имат стойности над 4 часа, като така стойностите на AUC_{last} при някои пациенти покриват само 4-часова експозиция спрямо 48-часова експозиция при други пациенти.

Има статистически значима корелация между стойностите на серумната C_{max} и AUC_{0-4} и дозата или % TBSA, предполагащи зависимо от дозата/третираната площ увеличаване на експозицията. Дълбочината на третираната с лекарствения продукт рана има пренебрежимо влияние върху системната експозиция.

Обобщение на ФК параметри*, измерени при всички пациенти от проучване MW2010

ID на проучването	N	T_{max} Медиана (диапазон) (h)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/\text{доза}$ (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/\text{доза}$ (h*ng/ml/g)	AUC_{last} (h*ng/ml)	$AUC_{last}/\text{доза}$ (h*ng/ml/g)
MW2010	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (мин.=30,7) (макс.=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

*Стойностите са съобщени като средна стойност $\pm$ SD, с изключение на T_{max} , съобщено като медиана (мин.-макс.).

AUC_{last} =площ под кривата концентрация-време до последната времева точка на измерима стойност, AUC_{0-4} =площ под кривата концентрация-време от нулевия момент до време 4 h, C_{max} =максимална наблюдавана концентрация, T_{max} =време, при което се наблюдава максимална концентрация

Разпределение

Според съобщение в литературата, приблизително 50% от бромелаина в плазмата се свързва с човешките плазмени антипротеинази α_2 -макроглобулин и α_1 -антихимотрипсин.

Елиминиране

Средните стойности на елиминационния полуживот варират между 12 и 17 часа, което потвърждава намалената наличност в серума на 72-ия час след третирането.

При оценката повечето пациенти нямат измерими концентрации след 72 часа.

Педиатрична популация

Експлораторни фармакокинетични анализи са проведени при едно ФК подпроучване на проучване MW2012 (CIDS). Направени са анализи на серумната концентрация на лекарствения продукт спрямо времеви данни.

Кръвни проби за ФК анализ са събрани от 16 пациенти, лекувани с лекарствения продукт. Всички пациенти са лекувани с еднократно приложение.

Доказателства за системна серумна експозиция са наблюдавани при всичките 16 пациенти, за които има налични проби за ФК анализ. Концентрациите се увеличават относително бързо с

медиана на стойностите на T_{max} между 2 до 4 часа, съответстващи на периода на локално приложение.

Системната експозиция на лекарствения продукт е в корелация с локално приложената доза. Резултатите от експозицията са дадени в таблицата по-долу.

Обобщение на ФК параметри, измерени при пациенти от проучване MW2012

(Възр. група - години)	N*	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/\text{доза}$ (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC _{0-4/доза} (h*ng/ml/g)	AUC _{посл.} (h*ng/ml)	AUC _{посл./доза} (h*ng/ml/g)
< 2 ^a	2	2,00	200	66,7	476	159	876	292
4-11 ^b	5	4,0 (2,0-4,0)	205±169	32,8±23,9	416±259	67,9±44,7	2240±2220	366±350
12-18 ^a	3	4,0 (2,0-4,0)	180±114	19,2±7,50	499±315	53,3±20,4	1560±887	174±67,4

* Десет участници са включени в основните ФК анализи.

Елиминирание

При повечето пациенти няма измерими концентрации на лекарствения продукт след 48 часа, като при никой пациент няма измерими концентрации след 72 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Този лекарствен продукт не причинява значимо дразнене, когато се прилага върху здрава кожа на мини-прасенца, но води до тежко възпаление и болка при приложение върху увредена (ожулена) кожа.

Еднократна интравенозна инфузия на разтвор, получен от лекарствения продукт на прах, се понася добре до дозови нива до 12 mg/kg при мини-прасенца (като се достигат плазмени нива 2,5 пъти плазмените нива при хора след прилагане на препоръчаната клинична доза върху 15% TBSA), но по-високите дози са били явно токсични, причинявайки кръвоизливи в няколко тъкани. Многократни интравенозни инжекции на дози до 12 mg/kg на всеки 3 дни при мини-прасенца се понасят добре в хода на първите четири инжекции, но след следващите две инжекции са наблюдавани тежки клинични признаци на токсичност (напр. кръвоизливи в няколко органа). Подобни ефекти може все още да се наблюдават след периода на възстановяване от 2 седмици.

Токсикологичните находки при приложението на лекарствения продукт при ювенилни минипрасета са сходни с тези при възрастни. Локалното приложение на този лекарствен продукт (0,09 g/g) на ювенилни прасета (2-месечна възраст) не води до значими локални и системни токсикологични находки, когато се нанася върху рани от изгаряне в лекарствена форма и при схема на прилагане, подходящи за приложението при хора. След многократно интравенозно инжектиране на дози 4, 8 и 12 mg/kg на всеки три дни при ювенилни минипрасета, свързани промени са наблюдавани след петата доза на Ден 10 при всички групи в зависимост от дозата. Находките включват конвулсии и зачервяване на кожата, както и находки като намалена активност, затруднено дишане и атаксия при някои животни.

Наблюдавана е тенденция към удължаване на QT и QTc интервалите на Ден 10 след приложение на дозата при третираните животни. Тези стойности са получени след значими клинични наблюдения, описани по-горе.

При проучвания за ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци, този лекарствен продукт, прилаган интравенозно, не показва индиректна и директна токсичност по отношение на развиващият се ембрион/фетус. Нивата на експозиция на майката, обаче, са значително по-ниски от максималните, съобщавани от клинични условия (10-500 пъти по-ниски от AUC при хора, 3-50 пъти по-ниски от C_{max} при хора). Понеже този лекарствен продукт е с лоша поносимост от страна на майките животни се приема, че тези проучвания не са релевантни за оценка на риска при хора. Този лекарствен продукт не показва генотоксично действие при стандартните *in vitro* и *in vivo* проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Амониев сулфат
Оцетна киселина

Гел

Карбомер 980
Динатриев фосфат, безводен
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

От микробиологична гледна точка, понеже ензимната активност на продукта намалява постепенно след смесването му, разтвореният продукт трябва да се използва веднага след приготвянето му (в рамките на 15 минути).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).

Да се съхраняват в изправено положение, така че гелът да е на дъното на бутилката и в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2 g прах във флакон (стъкло тип II), запечатан с гума (бромбутил), запушалка и покрит с капачка (алуминий), и 20 g гел в бутилка (боросиликат, стъкло тип I), запечатана с гумена запушалка и покрита с капачка на винт (полипропиленова защита от отваряне).

Опаковка от 1 флакон прах и 1 бутилка гел.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Има съобщения за професионална експозиция на бромелаин, водеща до сенсibiliзация. Възможно е сенсibiliзацията да се е развила в резултат на вдишване на бромелаинов прах. Алергичните реакции към бромелаин включват анафилактични реакции и други реакции от бърз тип с прояви като бронхоспазм, ангиоедем, уртикария и лигавични и стомашно-чревни реакции. При смесване на този лекарствен продукт под формата на прах с гела се изисква подходящ начин на работа, включително да се носят ръкавици и защитно облекло, както и защитни очила и хирургична маска (вж. точка 4.4). Прахът не трябва да се вдишва, вижте точка 4.2.

Трябва да се избягва неволна експозиция на очите. При експозиция на очите, засегнатото око трябва да се промие с обилно количество вода за поне 15 минути. В случай на експозиция на кожата, този лекарствен продукт трябва да се отмие с течаща вода.

Приготвяне на гела (смесване на праха и гела)

- Прахът и гелът са стерилни. Трябва да се използва асептична техника при смесване на праха с гела.
- Флаконът с прах трябва да се отвори като внимателно се откъсне алуминиевата капачка и се отстрани гумената запушалка.
- При отваряне на бутилката с гела трябва да се провери дали пръстенът за защита от отваряне се откъсва от капачката на бутилката. Ако пръстенът за защита от отваряне е вече отделен от капачката преди отварянето, бутилката с гел трябва да се изхвърли и да се използва друга, нова бутилка с гел.
- След това прахът се прехвърля в съответната бутилка с гел.
- Прахът и гелът трябва да смесят добре, докато се получи хомогенна, светло-жълтокафява до светло-кафява смес. За това обикновено е необходимо смесване на праха и гела за 1 до 2 минути.
- Гелът трябва да се приготвя до леглото на пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2012 г.
Дата на последно подновяване: 12 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Израел

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара във всяка държава-членка, Притежателят на разрешението за употреба ПРУ ще договори съдържанието и формата на обучителна програма с националните компетентни власти. Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че към момента на пускане на пазара всички медицински специалисти в специализираните

центрове по изгаряния, които се очаква да използват и/или предписват този лекарствен продукт, са преминали специфично обучение и им е осигурен Обучителен пакет.

ПРУ трябва да предприеме контролирано разпространение на този лекарствен продукт, за да гарантира, че продуктът няма да бъде предоставен за употреба в даден център, докато там поне един хирург не е преминал официално обучение за употребата на този лекарствен продукт. Това е допълнителна мярка към обучителния материал, който трябва да получат всички потенциални потребители.

Обучителният пакет трябва да съдържа следното:

- Кратката характеристика на продукта и Листовка: информация за пациента
- Информационен пакет за медицинските специалисти

Информационният пакет за медицинските специалисти трябва да представлява ръководство за лечение стъпка по стъпка, което да включва информация за следните основни моменти:

Преди предписване на този лекарствен продукт

- Ограничение за общата площ, която може да бъде третирана - до 15% TBSA при възрастни и деца/юноши на възраст > 3 години; ограничение до 10 % при деца на възраст 0-3 години.
- Риск за алергична реакция и кръстосана реактивност и противопоказания при пациенти, алергични към ананас и папаин или с алергична реакция при предходно прилагане на продукта
- Повишен риск за смърт при пациенти със сърдечни и белодробни заболявания

Преди прилагане на този лекарствен продукт

- Необходимост от профилактика на болката
- Необходимост от промиване и подготовка на раната преди лечение чрез
 - Прилагане на превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на два часа преди приложението на лекарствения продукт
 - Предпазване на околната кожа
- Метод за приготвяне на лекарствения продукт и приложението му върху раната

След прилагане на този лекарствен продукт

- Отстраняване на този лекарствен продукт и разтворената есхара
- Оценка на раната и предупреждение да не се повтаря третирането
- Грижи за раната след лечение с този лекарствен продукт
 - Прилагане на превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на два часа
 - Възможно най-ранно извършване на трансплантация след дебридман
- Фактът, че този лекарствен продукт може да предизвика алергична реакция, повишена склонност към кървене и тежко локално възпаление, и че пациентите трябва да бъдат проследявани за такива признаци и симптоми
- Фактът, че пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на ранева или системна инфекция

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НexoBrid 2 g прах и гел за гел

концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 2 g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин, съответстващи на 0,09 g/g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин след смесване (или 2 g/22 g гел).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества за праха: Оцетна киселина, амониев сулфат.

Помощни вещества за гела: Карбомер 980, динатриев фосфат безводен, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и гел за гел

1 флакон с 2 g прах

1 бутилка от 20 g гел

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прахът и гелът трябва да се смесят преди прилагане.

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

Прилагане върху кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява в изправено положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/803/0010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

NexoBrid прах (флакон)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NexoBrid 2 g прах за гел
концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 2 g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин, съответстващи на 0,09 g/g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин след смесване (или 2 g/22 g гел).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Оцетна киселина, амониев сулфат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за гел
2 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прахът и гелът трябва да се смесят преди прилагане.

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

Прилагане върху кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/803/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Гел за NexoBrid прах

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гел за NexoBrid 2 g

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин: 0,09 g/g (или 2 g/22 g гел) след смесване.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Карбомер 980, динатриев фосфат безводен, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гел
20 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прахът и гелът трябва да се смесят преди прилагане.

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

Прилагане върху кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява в изправено положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/803/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НехоBrid 5 g прах и гел за гел
концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 5 g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин, съответстващи на 0,09 g/g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин след смесване (или 5 g/55 g гел).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества за праха: Оцетна киселина, амониев сулфат.
Помощни вещества за гела: Карбомер 980, динатриев фосфат безводен, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и гел за гел

1 флакон с 5 g прах
1 бутилка от 50 g гел

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прахът и гелът трябва да се смесят преди прилагане.

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

Прилагане върху кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява в изправено положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/803/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

NexoBrid прах (флакон)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NexoBrid 5 g прах за гел
концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 5 g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин, съответстващи на 0,09 g/g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин след смесване (или 5 g/55 g гел).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Оцетна киселина, амониев сулфат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за гел
5 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прахът и гелът трябва да се смесят преди прилагане.

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

Прилагане върху кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/803/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Гел за NexoBrid прах

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гел за NexoBrid 5 g

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин: 0,09 g/g (или 5 g/55 g гел) след смесване.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Карбомер 980, динатриев фосфат безводен, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гел
50 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прахът и гелът трябва да се смесят преди прилагане.

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

Прилагане върху кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява в изправено положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/803/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

NexoBrid 2 g прах и гел за гел

концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин
(concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява NexoBrid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NexoBrid
3. Как да използвате NexoBrid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NexoBrid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява NexoBrid и за какво се използва

Какво представлява NexoBrid

NexoBrid съдържа смес от ензими, наричана "концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин", получен от екстракт от стъблото на ананас.

За какво се използва NexoBrid

NexoBrid се използва при възрастни, юноши и деца от всички възрасти за отстраняване на изгорелите тъкани от дълбоки или частично дълбоки рани от изгаряне по кожата. Употребата на NexoBrid може да намали нуждата от, или степента на хирургичното отстраняване на изгорени тъкани и/или кожната трансплантация.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NexoBrid

NexoBrid не трябва да се използва:

- ако Вие или Вашето дете сте алергични към бромелаин
- ако Вие или Вашето дете сте алергични към ананас
- ако Вие или Вашето дете сте алергични към папая/папаин
- ако Вие или Вашето дете сте алергични към някоя от останалите съставки на праха или гела (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да се използва NexoBrid, ако:

- Вие или Вашето дете имате сърдечно заболяване;
- Вие или Вашето дете имате диабет;
- Вие или Вашето дете имате активна пептична язва на стомаха;
- Вие или Вашето дете имате съдово заболяване (със запушване на кръвоносен съд);
- Вие или Вашето дете имате разширени вени в областта, близо до изгарянето;
- Вие или Вашето дете имате импланти или пейсмейкър, или съдов шънт;
- Вие или Вашето дете имате проблеми, свързани с кръвене, или ако Вие или Вашето дете приемате лекарства, разреждащи кръвта;

- раната(ите) Ви (или на Вашето дете) е(са) била(и) в контакт с химикали или други опасни вещества;
- Вие или Вашето дете имате белодробно заболяване;
- белите Ви дробове (или на Вашето дете) са увредени или е възможно да са увредени в резултат на вдишване на пушек;
- Вие или Вашето дете сте алергични към латекс, ужилване от пчели или полени от маслиново дърво. В такъв случай е възможно да получите и алергични реакции към NexoBrid.

Алергичните реакции могат да причинят например затруднения в дишането, отоци по кожата, уртикария, други кожни реакции, зачервяване на кожата, ниско кръвно налягане, ускорен пулс и стомашен дискомфорт или комбинация от тези ефекти. Ако Вие или Вашето дете забележите някои от тези признаци или симптоми, веднага информирайте Вашия лекар или болногледач. Алергичните реакции може да са тежки и да налагат медицинско лечение.

В случай на контакт с кожата, отмийте NexoBrid с течаща вода. Това е с цел да се намали възможността за възникване на алергична реакция към NexoBrid.

Употребата на NexoBrid за отстраняване на изгорени тъкани може да доведе до висока телесна температура, възпаление на раната или инфекция на раната и евентуално обща инфекция. Възможно е Вие или Вашето дете да бъдете проверявани редовно за тези състояния и може да получавате лекарства за предпазване от или лечение на инфекции.

NexoBrid може да намали способността на кръвта да се съсирва, което повишава риска от кървене. NexoBrid трябва да се използва с повишено внимание, ако Вие или Вашето дете сте на лечение с лекарства, които намаляват способността на кръвта да се съсирва (така наречените лекарства за разреждане на кръвта) или ако Вие или Вашето дете имате повишена склонност за кървене, язва на стомаха, отравяне на кръвта или други състояние, които да причинят кървене на Вас или на Вашето дете. След лечение с NexoBrid е възможно Вашият лекар да провери способността на кръвта да се съсирва.

Трябва да се избягва пряк контакт на NexoBrid с очите. Ако NexoBrid попадне в очите Ви, промийте ги с обилно количество вода за поне 15 минути.

За да се избегнат проблеми със зарастването на раните, третираната рана ще бъде покрита възможно най-рано с временни или постоянни заместители на кожа или превръзки.

NexoBrid не трябва да се използва при рани от химическо изгаряне, изгаряния от електрически ток, изгаряния на ходилата при пациенти с диабет и пациенти с оклузивна съдова болест, при замърсени рани и рани, при които NexoBrid би могъл да влезе в контакт с чужди тела (напр. импланти, пейсмейкъри и шънтове) или големи кръвоносни съдове, очите или други важни части от тялото.

NexoBrid трябва да се използва с повишено внимание в области с варикозни вени (разширени усукани вени), за да се предотврати рискът от кървене от тях.

Други лекарства и NexoBrid

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Вашият лекар ще бъде внимателен и ще следи за поява на признаци на намалена способност за кръвосъсирване или кървене, когато предписва други лекарства, които повлияват кръвосъсирването, понеже NexoBrid може да намали способност за кръвосъсирване.

NexoBrid може да:

- усили ефектите на определени лекарства, които се инактивират от един чернодробен ензим, наречен CYP2C8 и CYP2C9. Това е така, защото NexoBrid може да се абсорбира чрез раната от изгаряне в кръвния поток.
Примери за такива лекарства са:
- амиодарон (използва се за лечение на някои форми на нарушен сърдечен пулс),

- амодиаквин и хлороквин (използват се за лечение на малария и някои форми на възпаление),
- флувастатин (използва се за лечение на висок холестерол),
- пиоглитазон, репаглинид, толбутамид и глипизид (използват се за лечение на диабет),
- паклитаксел (използва се за лечение на рак),
- тораземид (използва се за повишаване отделянето на урина).
- ибупрофен (използва се за лечение на висока температура, болка и някои форми на възпаление),
- лозартан (използва се за лечение на високо кръвно налягане),
- цефексид (използва се за лечение на някои форми на възпаление),
- варфарин (използва се за намаляване на съсирването на кръвта), и
- фенитоин (използва се за лечение на епилепсия)
- усили реакциите Ви (или на Вашето дете) към лекарствата за рак флуорурацил и винкристин.
- доведе до нежелан спад на кръвното налягане, когато Вие или Вашето дете се лекувате с лекарствата, наречени АСЕ-инхибитори, които се използват за лечение на високо кръвно налягане и за други състояния.
- повиши сънливостта, когато се използва едновременно с лекарства, които могат да доведат до сънливост. Такива лекарства включват, например, сънотворни, т.н. транквиланти, някои болкоуспокояващи и антидепресанти.
- Сребърен сулфадиазин или повидон-йод в областта на раната могат да намалят ефикасността на лекарствения продукт.

Ако не сте сигурни дали Вие или Вашето дете приемате някое от изброените по-горе лекарства, попитайте Вашия лекар, преди да използвате NexoBrid.

Бременност и кърмене

Не се препоръчва използването на NexoBrid по време на бременност.

Като предпазна мярка Вие не трябва да кърмите поне 4 дни след приложение на NexoBrid.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

3. Как да използвате NexoBrid

NexoBrid е предназначен за употреба от специалисти само в специализирани клиники по изгаряния. Той ще бъде приготвен непосредствено преди употреба и приложен от лекар или друг медицински специалист.

2 g NexoBrid прах, смесен в 20 g гел, се прилага с дебелина от 1,5 до 3 милиметра върху изгорена ранева област, обхващаща 1 процент от телесната повърхност на възрастен пациент.

Трябва да се остави в продължение на 4 часа и след това да се отстрани. Не се препоръчва повторно или последващо прилагане.

- NexoBrid не трябва да се прилага на повече от 15% от общата телесна повърхност при възрастни и деца/юноши от 4-18 години.
- При деца на възраст 0-3 години този лекарствен продукт не трябва да се прилага на повече от 10% от общата телесна повърхност.

Указания за приготвянето на гела NexoBrid са дадени в края на тази листовка в раздела за медицинските или здравните специалисти.

Преди да бъде приложен върху раната от изгаряне, NexoBrid прах се смесва до получаване на гел. Трябва да се използва в рамките на 15 минути след смесването.

- NexoBrid ще бъде приложен на участъци от рани, които са чисти, без мехури и влажни.
- Други лекарства (като сребърен сулфадiazин или повидон-йод) ще бъдат отстранени от областта на раната преди прилагането на NexoBrid.
- Преди прилагането на NexoBrid ще бъде приложена превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на 2 часа.
- На Вас или на Вашето дете ще бъдат приложени подходящи лекарства за профилактика на болката поне 15 минути преди прилагането на NexoBrid и преди неговото отстраняване.
- След отстраняването от раната на NexoBrid и на мъртвите тъкани ще бъде приложена превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на още 2 часа.
- Флаконът, съдържащ праха, бутилката с гел и приготвеният смесен гел са само за еднократна употреба.

Ако сте използвали повече от необходимата доза NexoBrid

Ако се приложи прекалено много NexoBrid гел върху рана от изгаряне, излишното количество гел може да се избърше.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да се проявят алергични реакции към NexoBrid и могат да причинят например затруднения в дишането, отоци по кожата, уртикария, зачервяване на кожата, ниско кръвно налягане, ускорен пулс и гадене/повръщане/стомашни спазми или комбинация от тези ефекти. Ако Вие или Вашето дете забележите някои от тези симптоми или признаци, незабавно информирайте Вашия лекар или болногледач.

Много чести (може да засегнат повече от 1 от 10 души)

- Висока температура

Чести (може да засегнат до 1 от 10 души)

- Болка в третираната област на раната от изгаряне (дори и при използване на лекарства за профилактика или намаляване на болката, причинена от отстраняването на изгорелите тъкани)
- Инфекция на раната от изгаряне, включително инфекция на кожата около раната (целулит)
- Раневни усложнения, включващи увеличаване на дълбочината на раната, отваряне на раната, засъхващи рани, които се разпукват, неуспешно зарастване на кожни присадки
- Обрив и зачервяване в областта около раната от изгаряне
- Несериозни алергични реакции, като обрив
- Ускорен пулс
- Сърбеж в областта на раната от изгаряне. Сърбеж в областта на раната от изгаряне възниква много често като част от нормалния оздравителен процес при изгаряне.

Нечести

- Посиняване в областта на раната

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Сериозни алергични реакции, включително анафилаксия

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате NexoBrid

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте NexoBrid след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона, бутилката и на кутията след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C до 8 °C).

NexoBrid трябва да се съхранява в изправено положение, така че гелът да е на дъното на бутилката и в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се замразява.

NexoBrid трябва да се използва в рамките на 15 минути след смесването на праха и гела.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа NexoBrid

- Активното вещество (в праха във флакона) е концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин: един флакон съдържа 2 g, съответстващи на 0,09 g/g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин след смесване.
- Другите съставки са:
 - o на праха: амониев сулфат и оцетна киселина
 - o и за гела: карбомер 980, динатриев фосфат безводен, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда NexoBrid и какво съдържа опаковката

Този лекарствен продукт се предлага като прах и гел за гел (прах във флакон (2 g) и гел в бутилка (20 g)), една опаковка (една опаковка съдържа 1 флакон прах и 1 бутилка гел).

Прахът е почти бял до светло жълтокафяв на цвят, а гелът е прозрачен и безцветен.

За всякаква информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Подготовка и приложение

От микробиологична гледна точка, понеже ензимната активност на продукта намалява постепенно след смесването му, разтвореният продукт трябва да се използва незабавно след приготвянето му (в рамките на 15 минути).

NexoBrid трябва да се нанася върху чиста, свободна от кератин (отстранени мехури) и влажна ранева повърхност.

Локално приложени лекарствени продукти (като сребърен сулфадиазин или повидон-йод) в областта на раната трябва да бъдат отстранени и раната трябва да се промие преди прилагането на NexoBrid.

Подготовка на пациента и раневата област

- С NexoBrid може да се третира ранева повърхност не по-голяма от 15% TBSA при възрастни и деца/юноши на възраст > 3 години; при деца на възраст 0-3 години могат да бъдат третирани не повече от 10%.
- Ензимният дебридман е болезнена процедура и изисква адекватна аналгезия и/или анестезия. Трябва да се приложи обезболяване, както обикновено се практикува при смяна на големи превръзки; трябва да се започне поне 15 минути преди приложението на NexoBrid.
- Раната трябва да бъде внимателно почистена и да бъдат отстранени повърхностният кератинов слой или мехури от раневата повърхност, понеже кератинът изолира есхарата от пряк контакт с NexoBrid и пречи за отстраняване на есхарата от NexoBrid.
- Трябва да се приложи напоена в антибактериален разтвор превръзка за 2 часа.
- Преди да приложите NexoBrid трябва да се отстранят всякакви локално приложени лекарствени продукти. Остатъци от антибактериални лекарствени продукти могат да понижат активността на NexoBrid, като намалят ефикасността му.
- Зоната, от която искате да отстраните есхарата, трябва да бъде обградена с адхезивна бариера със стерилна парафинова маз, която се прилага няколко сантиметра навън от третираната област (с помощта на диспенсер). Парафиновият слой не трябва да влиза в

контакт с областта, която ще се третира, за да се избегне покриване на есхарата и така да се получи изолиране на есхарата от пряк контакт с NexoBrid.

За да се избегне възможно раздразнение на ожулената кожа при случаен контакт с NexoBrid и възможно кървене от основата на раната, участъците с остри рани, като разкъсвания или инцизии във връзка с ескаратомия, трябва да бъдат защитени от слой стерилна маз или превръзка, импрегнирана с маз (например марля с вазелин).

Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание в области с варикозни вени, за да се предотврати ерозия на стената на вените и рискът от кървене.

- Върху раната от изгаряне трябва да се напръска стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Раната трябва да се поддържа мокра в хода на процедурата по нанасяне.

Приготвяне на гела NexoBrid (смесване на праха и гела)

- Прахът NexoBrid и гелът са стерилни. Трябва да се използва асептична техника при смесване на NexoBrid прах с гела. Прахът не трябва да се вдишва. Изисква се да се носят ръкавици и защитно облекло, както и защитни очила и хирургична маска.
- Флаконът с NexoBrid прах трябва да се отвори, като внимателно се откъсне алуминиевата капачка и се отстрани гумената запушалка.
- При отваряне на бутилката с гела трябва да се провери дали пръстенът за защита от отваряне се откъсва от капачката на бутилката. Ако пръстенът за защита от отваряне е вече отделен от капачката преди отварянето, бутилката с гел трябва да се изхвърли и да се използва друга, нова бутилка с гел.
- Прахът NexoBrid се прехвърля в съответната бутилка с гел.
- Прахът NexoBrid и гелът трябва да се смесят добре, докато се получи хомогенна, светло-жълтокафява до светло-кафява смес. За това обикновено е необходимо смесване на праха NexoBrid и гела за 1 до 2 минути.
- Гелът NexoBrid трябва да се приготви до леглото на пациента.

Прилагане на NexoBrid

- Намокрете третираната област, като напръскате със стерилен физиологичен разтвор областта, ограничена от адхезивната бариера от маз.
- В рамките на 15 минути след смесването, NexoBrid трябва да се нанесе локално върху раната от изгаряне с дебелина от 1,5 до 3 милиметра.
- След това раната трябва да се покрие със стерилна оклузивна филмова превръзка, която прилепва към нанесения стерилен адхезивен бариерен материал, съгласно по-горните указания (вж. "Подготовка на пациента и раневата област"). Гелът NexoBrid трябва да изпълва цялата оклузивна превръзка и трябва да се положат специални усилия да не се оставя въздух под оклузивната превръзка. Чрез леко притискане на оклузивната превръзка в областта на контакт с адхезивната бариера ще се осигури прилепване между оклузивния филм и бариерата и ще се постигне задържане на NexoBrid изцяло в третираната област.
- Така покритата рана трябва да се покрие още с хлабава, дебела, пухкава превръзка, прикрепена с бинт.
- Превръзката трябва да остане на мястото 4 часа.

Отстраняване на NexoBrid

- Отстраняването на NexoBrid е болезнена процедура и изисква адекватна аналгезия и/или анестезия. Профилактично трябва да се приложат подходящи аналгетични лекарствени продукти най-малко 15 минути преди приложението на NexoBrid.
- След 4 часа лечение с NexoBrid оклузивната превръзка трябва да се отстрани с асептична техника.
- Адхезивната бариера трябва да се отстрани с помощта на стерилен инструмент с тъп връх (напр. шпатула за език).
- Отстранете разтворената есхара от раната чрез стерилен инструмент с тъп връх.
- Раната трябва да се избърше внимателно първо с голяма стерилна суха марля или кърпа, след това със стерилна марля или кърпа, която е била накисната със стерилен изотоничен

разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Третираната област трябва да се трие до поява на розовееща повърхност с точковидно кървене или белезникава тъкан. Триенето няма да отстрани прилепнала неразтворена есхара, в областите където е останала такава.

- Трябва да се приложи превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на още 2 часа.

Грижи за раната след дебридман

- Обработената с дебридман област трябва незабавно да бъде покрита с постоянни или временни заместители на кожа или с превръзка, за да се избегне изсъхване и/или образуване на псевдоесхара и/или инфекция.
- Преди върху току що ензимно дебридираната област да се постави постоянно кожно покритие или временен кожен заместител, трябва да се приложи абсорбираща, влажна до суха, превръзка.
- Преди прилагането на трансплантатите или на първичната превръзка, дебридираното ложе трябва да се почисти и опресни напр. чрез четкане или надраскване, за да стане възможно прилепване на превръзката.
- Рани с области на изгаряния в цяла дълбочина и дълбоки изгаряния трябва да бъдат покрити с автоприсадка възможно най-скоро след дебридман с NexoBrid. Трябва добре да се обмисли и евентуално поставяне на постоянни кожни покрития (напр. автографт) върху дълбоки изгаряния в частична дълбочина бързо след дебридман с NexoBrid.

Препоръки за безопасна работа

Всеки флакон, гел или приготвен гел NexoBrid трябва да се използва само при един пациент.

Има съобщения за професионална експозиция на бромелаин, водеща до сенсibiliзация. Възможно е сенсibiliзацията да се е развила в резултат на вдишване на бромелаинов прах. Алергичните реакции към бромелаин включват анафилактични реакции и други реакции от бърз тип с прояви като бронхоспазм, ангиоедем, уртикария и лигавични и стомашно-чревни реакции. При смесване на NexoBrid прах с гела се изисква подходящ начин на работа, включително да се носят ръкавици и защитно облекло, както и защитни очила и хирургична маска. Прахът не трябва да се вдишва.

Избягвайте неволна експозиция на очите. При експозиция на очите, промийте засегнатото око с обилно количество вода за поне 15 минути. В случай на експозиция на кожата, отмийте NexoBrid с течаща вода.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

NexoBrid 5 g прах и гел за гел

концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин
(concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява NexoBrid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NexoBrid
3. Как да използвате NexoBrid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NexoBrid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява NexoBrid и за какво се използва

Какво представлява NexoBrid

NexoBrid съдържа смес от ензими, наричана "концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин", получен от екстракт от стъблото на ананас.

За какво се използва NexoBrid

NexoBrid се използва при възрастни, юноши и деца от всички възрасти за отстраняване на изгорелите тъкани от дълбоки или частично дълбоки рани от изгаряне по кожата. Употребата на NexoBrid може да намали нуждата от, или степента на хирургичното отстраняване на изгорени тъкани и/или кожната трансплантация.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NexoBrid

NexoBrid не трябва да се използва:

- ако Вие или Вашето дете сте алергични към бромелаин
- ако Вие или Вашето дете сте алергични към ананас
- ако Вие или Вашето дете сте алергични към папая/папаин
- ако Вие или Вашето дете сте алергични към някоя от останалите съставки на праха или гела (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да се използва NexoBrid, ако:

- Вие или Вашето дете имате сърдечно заболяване;
- Вие или Вашето дете имате диабет;
- Вие или Вашето дете имате активна пептична язва на стомаха;
- Вие или Вашето дете имате съдово заболяване (със запушване на кръвоносен съд);
- Вие или Вашето дете имате разширени вени в областта, близо до изгарянето;
- Вие или Вашето дете имате импланти или пейсмейкър, или съдов шънт;
- Вие или Вашето дете имате проблеми, свързани с кръвене, или ако Вие или Вашето дете приемате лекарства, разреждащи кръвта;

- раната(ите) Ви (или на Вашето дете) е(са) била(и) в контакт с химикали или други опасни вещества;
- Вие или Вашето дете имате белодробно заболяване;
- белите Ви дробове (или на Вашето дете) са увредени или е възможно да са увредени в резултат на вдишване на пушек;
- Вие или Вашето дете сте алергични към латекс, ужилване от пчели или полени от маслиново дърво. В такъв случай е възможно да получите и алергични реакции към NexoBrid.

Алергичните реакции могат да причинят например затруднения в дишането, отоци по кожата, уртикария, други кожни реакции, зачервяване на кожата, ниско кръвно налягане, ускорен пулс и стомашен дискомфорт или комбинация от тези ефекти. Ако Вие или Вашето дете забележите някои от тези признаци или симптоми, веднага информирайте Вашия лекар или болногледач. Алергичните реакции може да са тежки и да налагат медицинско лечение.

В случай на контакт с кожата, отмийте NexoBrid с течаща вода. Това е с цел да се намали възможността за възникване на алергична реакция към NexoBrid.

Употребата на NexoBrid за отстраняване на изгорени тъкани може да доведе до висока телесна температура, възпаление на раната или инфекция на раната и евентуално обща инфекция. Възможно е Вие или Вашето дете да бъдете проверявани редовно за тези състояния и може да получавате лекарства за предпазване от или лечение на инфекции.

NexoBrid може да намали способността на кръвта да се съсирва, което повишава риска от кървене. NexoBrid трябва да се използва с повишено внимание, ако Вие или Вашето дете сте на лечение с лекарства, които намаляват способността на кръвта да се съсирва (така наречените лекарства за разреждане на кръвта) или ако Вие или Вашето дете имате повишена склонност за кървене, язва на стомаха, отравяне на кръвта или други състояние, които да причинят кървене на Вас или на Вашето дете. След лечение с NexoBrid е възможно Вашият лекар да провери способността на кръвта да се съсирва.

Трябва да се избягва пряк контакт на NexoBrid с очите. Ако NexoBrid попадне в очите Ви, промийте ги с обилно количество вода за поне 15 минути.

За да се избегнат проблеми със зарастването на раните, третираната рана ще бъде покрита възможно най-рано с временни или постоянни заместители на кожа или превръзки.

NexoBrid не трябва да се използва при рани от химическо изгаряне, изгаряния от електрически ток, изгаряния на ходилата при пациенти с диабет и пациенти с оклузивна съдова болест, при замърсени рани и рани, при които NexoBrid би могъл да влезе в контакт с чужди тела (напр. импланти, пейсмейкъри и шънтове) или големи кръвоносни съдове, очите или други важни части от тялото.

NexoBrid трябва да се използва с повишено внимание в области с варикозни вени (разширени усукани вени), за да се предотврати рискът от кървене от тях.

Други лекарства и NexoBrid

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Вашият лекар ще бъде внимателен и ще следи за поява на признаци на намалена способност за кръвосъсирване или кървене, когато предписва други лекарства, които повлияват кръвосъсирването, понеже NexoBrid може да намали способност за кръвосъсирване.

NexoBrid може да:

- усили ефектите на определени лекарства, които се инактивират от един чернодробен ензим, наречен CYP2C8 и CYP2C9. Това е така, защото NexoBrid може да се абсорбира чрез раната от изгаряне в кръвния поток.
Примери за такива лекарства са:
- амиодарон (използва се за лечение на някои форми на нарушен сърдечен пулс),

- амодиаквин и хлороквин (използват се за лечение на малария и някои форми на възпаление),
- флувастатин (използва се за лечение на висок холестерол),
- пиоглитазон, репаглинид, толбутамид и глипизид (използват се за лечение на диабет),
- паклитаксел (използва се за лечение на рак),
- тораземид (използва се за повишаване отделянето на урина).
- ибупрофен (използва се за лечение на висока температура, болка и някои форми на възпаление),
- лозартан (използва се за лечение на високо кръвно налягане),
- целекоксиб (използва се за лечение на някои форми на възпаление),
- варфарин (използва се за намаляване на съсирването на кръвта), и
- фенитоин (използва се за лечение на епилепсия)
- усили реакциите Ви (или на Вашето дете) към лекарствата за рак флуорурацил и винкристин.
- доведе до нежелан спад на кръвното налягане, когато Вие или Вашето дете се лекувате с лекарствата, наречени АСЕ-инхибитори, които се използват за лечение на високо кръвно налягане и за други състояния.
- повиши сънливостта, когато се използва едновременно с лекарства, които могат да доведат до сънливост. Такива лекарства включват, например, сънотворни, т.н. транквиланти, някои болкоуспокояващи и антидепресанти.
- Сребърен сулфадиазин или повидон-йод в областта на раната могат да намалят ефикасността на лекарствения продукт.

Ако не сте сигурни дали Вие или Вашето дете приемате някое от изброените по-горе лекарства, попитайте Вашия лекар преди да използвате NexoBrid.

Бременност и кърмене

Не се препоръчва използването на NexoBrid по време на бременност.

Като предпазна мярка Вие не трябва да кърмите поне 4 дни след приложение на NexoBrid.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

3. Как да използвате NexoBrid

NexoBrid е предназначен за употреба от специалисти само в специализирани клиники по изгаряния. Той ще бъде приготвен непосредствено преди употреба и приложен от лекар или друг медицински специалист.

5 g NexoBrid прах, смесен в 50 g гел, се прилага с дебелина от 1,5 до 3 милиметра върху изгорена ранева област, обхващаща 2,5 процента от телесната повърхност на възрастен пациент.

Трябва да се остави в продължение на 4 часа и след това да се отстрани. Не се препоръчва повторно или последващо прилагане.

- NexoBrid не трябва да се прилага на повече от 15% от общата телесна повърхност при възрастни и деца/юноши от 4-18 години.
- При деца на възраст 0-3 години този лекарствен продукт не трябва да се прилага на повече от 10% от общата телесна повърхност.

Указания за приготвянето на гела NexoBrid са дадени в края на тази листовка в раздела за медицинските или здравните специалисти.

Преди да бъде приложен върху раната от изгаряне, NexoBrid прах се смесва по получаване на гел. Трябва да се използва в рамките на 15 минути след смесването.

- NexoBrid ще бъде приложен на участъци от рани, които са чисти, без мехури и влажни.
- Други лекарства (като сребърен сулфадiazин или повидон-йод) ще бъдат отстранени от областта на раната преди прилагането на NexoBrid.
- Преди прилагането на NexoBrid ще бъде приложена превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на 2 часа.
- На Вас или на Вашето дете ще бъдат приложени подходящи лекарства за профилактика на болката поне 15 минути преди прилагането на NexoBrid и преди неговото отстраняване.
- След отстраняването от раната на NexoBrid и на мъртвите тъкани ще бъде приложена превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на още 2 часа.
- Флаконът, съдържащ праха, бутилката с гел и приготвеният смесен гел са само за еднократна употреба.

Ако сте използвали повече от необходимата доза NexoBrid

Ако се приложи прекалено много NexoBrid гел върху рана от изгаряне, излишното количество гел може да се избърше.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да се проявят алергични реакции към NexoBrid и могат да причинят например затруднения в дишането, отоци по кожата, уртикария, зачервяване на кожата, ниско кръвно налягане, ускорен пулс и гадене/повръщане/стомашни спазми или комбинация от тези ефекти. Ако Вие или Вашето дете забележите някои от тези симптоми или признаци, незабавно информирайте Вашия лекар или болногледач.

Много чести (може да засегнат повече от 1 от 10 души)

- Висока температура

Чести (може да засегнат до 1 от 10 души)

- Болка в третираната област на раната от изгаряне (дори и при използване на лекарства за профилактика или намаляване на болката, причинена от отстраняването на изгорелите тъкани)
- Инфекция на раната от изгаряне, включително инфекция на кожата около раната (целулит)
- Раневни усложнения, включващи увеличаване на дълбочината на раната, отваряне на раната, засъхващи рани, които се разпукват, неуспешно зарастване на кожни присадки
- Обрив и зачервяване в областта около раната от изгаряне
- Несериозни алергични реакции, като обрив
- Ускорен пулс
- Сърбеж в областта на раната от изгаряне. Сърбеж в областта на раната от изгаряне възниква много често като част от нормалния оздравителен процес при изгаряне.

Нечести

- Посиняване в областта на раната

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Сериозни алергични реакции, включително анафилаксия

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате NexoBrid

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте NexoBrid след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона, бутилката и на кутията след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C до 8 °C).

NexoBrid трябва да се съхранява в изправено положение, така че гелът да е на дъното на бутилката и в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се замразява.

NexoBrid трябва да се използва в рамките на 15 минути след смесването на праха и гела.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа NexoBrid

- Активното вещество (в праха във флакона) е концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин: един флакон съдържа 5 g, съответстващи на 0,09 g/g концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин след смесване.
- Другите съставки са:
 - на праха: амониев сулфат и оцетна киселина
 - и за гела: карбомер 980, динатриев фосфат безводен, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда NexoBrid и какво съдържа опаковката

Този лекарствен продукт се предлага като прах и гел за гел (прах във флакон (5 g) и гел в бутилка (50 g)), 1 опаковка (една опаковка съдържа 1 флакон прах и 1 бутилка гел.).

Прахът е почти бял до светло жълтокафяв на цвят, а гелът е прозрачен и безцветен.

За всякаква информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Подготовка и приложение

От микробиологична гледна точка, понеже ензимната активност на продукта намалява постепенно след смесването му, разтвореният продукт трябва да се използва незабавно след приготвянето му (в рамките на 15 минути).

NexoBrid трябва да се нанася върху чиста, свободна от кератин (отстранени мехури) и влажна ранева повърхност.

Локално приложени лекарствени продукти (като сребърен сулфадиазин или повидон-йод) в областта на раната трябва да бъдат отстранени и раната трябва да се промие преди прилагането на NexoBrid.

Подготовка на пациента и раневата област

- С NexoBrid може да се третира ранева повърхност не по-голяма от 15% TBSA при възрастни и деца/юноши на възраст > 3 години; при деца на възраст 0-3 години могат да бъдат третирани не повече от 10%.
- Ензимният дебридман е болезнена процедура и изисква адекватна аналгезия и/или анестезия. Трябва да се приложи обезболяване, както обикновено се практикува при смяна на големи превръзки; трябва да се започне поне 15 минути преди приложението на NexoBrid.
- Раната трябва да бъде внимателно почистена и да бъдат отстранени повърхностният кератинов слой или мехури от раневата повърхност, понеже кератинът изолира есхарата от пряк контакт с NexoBrid и пречи за отстраняване на есхарата от NexoBrid.
- Трябва да се приложи напоена в антибактериален разтвор превръзка за 2 часа.
- Преди да приложите NexoBrid трябва да се отстранят всякакви локално приложени лекарствени продукти. Остатъци от антибактериални лекарствени продукти могат да понижат активността на NexoBrid, като намалят ефикасността му.
- Зоната, от която искате да отстраните есхарата, трябва да бъде обградена с адхезивна бариера със стерилна парафинова маз, която се прилага няколко сантиметра навън от третираната област (с помощта на диспенсер). Парафиновият слой не трябва да влиза в

контакт с областта, която ще се третира, за да се избегне покриване на есхарата и така да се получи изолиране на есхарата от пряк контакт с NexoBrid.

За да се избегне възможно раздразнение на ожулената кожа при случаен контакт с NexoBrid и възможно кървене от основата на раната, участъците с остри рани, като разкъсвания или инцизии във връзка с ескариатомия, трябва да бъдат защитени от слой стерилна маз или превръзка, импрегнирана с маз (например марля с вазелин). Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание в области с варикозни вени, за да се предотврати ерозия на стената на вените и рискът от кървене.

- Върху раната от изгаряне трябва да се напръска стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Раната трябва да се поддържа мокра в хода на процедурата по нанасяне.

Приготвяне на гела NexoBrid (смесване на праха и гела)

- Прахът NexoBrid и гелът са стерилни. Трябва да се използва асептична техника при смесване на NexoBrid прах с гела. Прахът не трябва да се вдишва. Изисква се да се носят ръкавици и защитно облекло, както и защитни очила и хирургична маска.
- Флаконът с NexoBrid прах трябва да се отвори, като внимателно се откъсне алуминиевата капачка и се отстрани гумената запушалка.
- При отваряне на бутилката с гела трябва да се провери дали пръстенът за защита от отваряне се откъсва от капачката на бутилката. Ако пръстенът за защита от отваряне е вече отделен от капачката преди отварянето, бутилката с гел трябва да се изхвърли и да се използва друга, нова бутилка с гел.
- Прахът NexoBrid се прехвърля в съответната бутилка с гел.
- Прахът NexoBrid и гелът трябва да се смесят добре, докато се получи хомогенна, светло-жълтокафява до светло-кафява смес. За това обикновено е необходимо смесване на праха NexoBrid и гела за 1 до 2 минути.
- Гелът NexoBrid трябва да се приготви до леглото на пациента.

Прилагане на NexoBrid

- Намокрете третираната област, като напръскате със стерилен физиологичен разтвор областта, ограничена от адхезивната бариера от маз.
- В рамките на 15 минути след смесването, NexoBrid трябва да се нанесе локално върху раната от изгаряне с дебелина от 1,5 до 3 милиметра.
- След това раната трябва да се покрие със стерилна оклузивна филмова превръзка, която прилепва към нанесения стерилен адхезивен бариерен материал, съгласно по-горните инструкции (вж. "Подготовка на пациента и раневата област"). Гелът NexoBrid трябва да изпълва цялата оклузивна превръзка и трябва да се положат специални усилия да не се оставя въздух под оклузивната превръзка. Чрез леко притискане на оклузивната превръзка в областта на контакт с адхезивната бариера ще се осигури прилепване между оклузивния филм и бариерата и ще се постигне задържане на NexoBrid изцяло в третираната област.
- Така покритата рана трябва да се покрие още с хлабава, дебела, пухкава превръзка, прикрепена с бинт.
- Превръзката трябва да остане на мястото 4 часа.

Отстраняване на NexoBrid

- Отстраняването на NexoBrid е болезнена процедура и изисква адекватна аналгезия и/или анестезия. Профилактично трябва да се приложат подходящи аналгетични лекарствени продукти най-малко 15 минути преди приложението на NexoBrid.
- След 4 часа лечение с NexoBrid оклузивната превръзка трябва да се отстрани с асептична техника.
- Адхезивната бариера трябва да се отстрани с помощта на стерилен инструмент с тъп връх (напр. шпатула за език).
- Отстранете разтворената есхара от раната чрез стерилен инструмент с тъп връх.

- Раната трябва да се избърше внимателно първо с голяма стерилна суха марля или кърпа, след това със стерилна марля или кърпа, която е била накисната със стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Третираната област трябва да се трие до поява на розовееща повърхност с точковидно кървене или белезникава тъкан. Триенето няма да отстрани прилепнала неразтворена есхара, в областите където е останала такава.
- Трябва да се приложи превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на още 2 часа.

Грижи за раната след дебридман

- Обработената с дебридман област трябва незабавно да бъде покрита с постоянни или временни заместители на кожа или с превръзка, за да се избегне изсъхване и/или образуване на псевдоесхара и/или инфекция.
- Преди върху току що ензимно дебридираната област да се постави постоянно кожно покритие или временен кожен заместител, трябва да се приложи абсорбираща, влажна до суха, превръзка.
- Преди прилагането на трансплантатите или на първичната превръзка, дебридираното ложе трябва да се почисти и опресни напр. чрез четкане или надраскване, за да стане възможно прилепване на превръзката.
- Рани с области на изгаряния в цяла дълбочина и дълбоки изгаряния трябва да бъдат покрити с автоприсадка възможно най-скоро след дебридман с NexoBrid. Трябва добре да се обмисли и евентуално поставяне на постоянни кожни покрития (напр. автографт) върху дълбоки изгаряния в частична дълбочина бързо след дебридман с NexoBrid.

Препоръки за безопасна работа

Всеки флакон, гел или приготвен гел NexoBrid трябва да се използва само при един пациент.

Има съобщения за професионална експозиция на бромелаин, водеща до сенсibiliзация. Възможно е сенсibiliзацията да се е развила в резултат на вдишване на бромелаинов прах. Алергичните реакции към бромелаин включват анафилактични реакции и други реакции от бърз тип с прояви като бронхоспазм, ангиоедем, уртикария и лигавични и стомашно-чревни реакции. При смесване на NexoBrid прах с гела се изисква подходящ начин на работа, включително да се носят ръкавици и защитно облекло, както и защитни очила и хирургична маска. Прахът не трябва да се вдишва.

Избягвайте неволна експозиция на очите. При експозиция на очите, промийте засегнатото око с обилно количество вода за поне 15 минути. В случай на експозиция на кожата, отмийте NexoBrid с течаща вода.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.