

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НехоBrid 2 g прах и гел за гел

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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).

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

НехоBrid е показан за отстраняване на есхари при възрастни 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

2 g прах в 20 g гел се прилага върху площ на раната от изгаряне, обхващаща 1% от общата телесна повърхност (Total Body Surface Area, TBSA) на възрастен, с дебелина на нанесения слой гел от 1,5 до 3 mm.

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

Той трябва да се оставя в контакт с изгарянето 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.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на това лекарство при деца и юноши до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Този лекарствен продукт не е показан за употреба при пациенти под 18 години.

Начин на приложение

Прилагане върху кожата.

Преди употреба прахът трябва да се смеси с гела, при което се получава хомогенен гел. За указанията 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 сулфадиазин 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 указанията 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; трябва да се започне поне 15 минути преди приложението на NexoBrid.
- 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 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 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 гела

- 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"). Гелът 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 гела

- 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 приложението 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 с лекарството. Трябва добре да се обмисли и евентуално поставяне на постоянни кожни покрития (напр. автографт) върху дълбоки изгаряния в частична дълбочина бързо след дебридмана с лекарството (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към ананас или папаин (вж. също точка 4.4), или към някое 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 сенсibiliзация 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 лекарството (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 бронхоспазъм, 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 NexoBrid гел.

В допълнение има съобщения за кожна алергична реакция от забавен тип (хейлит) след продължителна дермална експозиция (вода за уста), както и съмнение за сенсibiliзация 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 сенсibiliзация (вж. точка 6.6).

Кръстосана свръхчувствителност

В литературата има съобщения за кръстосана свръхчувствителност между бромелаин и 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 лекарствения продукт при изгаряния в областта на перинеума и гениталиите.

Употреба при пациенти с кардиопулмонални и пулмонални болести

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

Рани от изгаряне по лицето

Има съобщения в литературата за успешно използване на този лекарствен продукт върху рани от изгаряне по лицето. Хирурзите 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 подобни пациенти лекарството 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 този лекарствен продукт не трябва да се нанася на повече от 15% от общата телесна повърхност (Total Body Surface Area, TBSA) (вж. също точка 4.4, "Коагулопатия").

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 своевременна епителизация, трябва да бъдат покривани с автоприсадка възможно най-рано след дебридман с NexoBrid (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 NexoBrid (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 тромбoplastиново 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, обменен/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 NexoBrid

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 предпазливост 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, росиглитазон, сорафениб и тораземид) и субстратите 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 усилва действието на флуороурацил и винкристин. Пациентите трябва да бъдат проследявани за повишена токсичност.

АСЕ-инхибитори

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

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 са преходна пирексия/хипертермия и локална болка (честота съответно 15,2% и 4,0%).

Списък на нежелани лекарствени реакции 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, както и покриване на раната след прилагане на лекарството в продължение на 4 часа с оклузивна превръзка за задържане на NexoBrid върху раната.

Инфекции и инфестации

Чести: Ранева инфекция*

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*

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 сборните проучвания MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02 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 или хипертермия при 15,2% от пациентите, лекувани с него и при 11,3% от контролите, лекувани съгласно стандарта за грижи (standard of care, SOC).

При ранните проучвания без използване на напояване с антибактериално средство (проучвания MW2001-10-03 и MW2002-04-01) за пирексия или хипертермия се съобщава при 35,1% от пациентите на лечение с NexoBrid в сравнение с 8,6% от лекуваните със SOC.

Локална болка

В сборните проучвания MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02, при които терапевтичната схема с лекарствен продукт включва препоръчаното профилактично обезболяване, каквато е рутинната практика при смяна на големи превръзки при пациенти с изгаряния (вж. точка 4.2), за болка се съобщава при 4,0% от пациентите, лекувани с лекарствен продукт, и при 3,8% от контролите, лекувани съгласно SOC.

При ранните проучвания, при които на лекуваните с лекарствен продукт пациенти обезболяване е било давано при нужда, за болка се съобщава при 23,4% от пациентите на лечение с лекарствен продукт и при 5,7% в групата на лечение съгласно SOC.

Ранева инфекция

В сборните проучвания с рутинно напояване с антибактериално средство на третираната област преди и след приложението на лекарствен продукт (проучвания MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02), честотата на ранева инфекция е 5,4% в групата на лекарствения продукт и 8,1% в групата, лекувана съгласно стандарта за грижи.

В сборните проучвания, проведени преди въвеждане на рутинно напояване с антибактериално средство на третираната област (проучвания MW2001-10-03 и MW2002-04-01) честота на ранева инфекция е 7,8% в групата на лекарствения продукт и 0% в групата, лекувана съгласно стандарта за грижи.

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 и локален интрадермален хематом.

В сборните проучвания фаза 2 и 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02), включващи 300 пациенти, лекувани с NexoBrid и 195 пациенти, лекувани съгласно SOC, се съобщава за следната честота: ранево усложнение 3% при пациентите, лекувани с NexoBrid, и 1,5% при пациентите, лекувани съгласно SOC, загуба/неуспех на кожната присадка 3% при пациентите, лекувани с NexoBrid, и 2,5% при пациентите, лекувани съгласно SOC, разлагане на увредената тъкан на раната 1% и в двете групи - на пациентите, лекувани с NexoBrid и пациентите, лекувани съгласно SOC, локален интрадермален хематом 0,7% при пациентите, лекувани с NexoBrid, и липса на такъв при пациентите, лекувани съгласно SOC.

Тахикардия

При сборните проучвания фаза 2 и 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02) 2,7% от пациентите са получили тахикардия близна по време до лечението с NexoBrid. Трябва да се имат предвид други възможни причини за тахикардия (напр. общо състояние на изгарянето, процедури, причиняващи болка, повишена температура и дехидратация).

Педиатрична популация

По отношение на безопасността са налични само ограничени данни от употребата в педиатричната популация. От тези данни се очаква, че общият профил на безопасност при деца на 4-годишна възраст и по-големи и при юноши е сходен с този при възрастни. Този лекарствен продукт не е показан за употреба при пациенти под 18 години (вж. точка 4.2).

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 467 пациенти са били лекувани с концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин.

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

Това проучване е многоцентрово, международно, заслепено за оценителя, рандомизирано, контролирано проучване с три рамена, целящо да докаже по-голямата ефикасност на лечението с този лекарствен продукт спрямо лечението с контролата, съдържаща гел-носител (плацебо), и лечението съгласно стандарта за грижи (SOC) при хоспитализирани възрастни участници с дълбоки термични изгаряния в частична (DPT) и/или в пълна (FT) дълбочина >3% TBSA и общо рани от изгаряне, надхвърлящи 30% TBSA. Средният % TBSA на таргетните рани (Target Wounds, TW) е около 6%.

Анализите са планирани поетапно: първият анализ е извършен в края на острата фаза (от изходно ниво до изминаване на 3 месеца след постигане на пълно затваряне на раната на последния пациент), а вторият анализ е извършен след като последният пациент е достигнал до визитата за проследяване на 12-тия месец.

Рандомизирани са общо 175 участници (коHORTа с намерение за лечение (Intend to Treat)) в съотношение 3:3:1 (лекарствен продукт:SOC:гел-носител), като 169 участници са лекувани. Пациентите в рамото на лечение съгласно SOC са били на хирургично и/или нехирургично лечение съгласно SOC по преценка на изследователите.

Общите демографски данни за участниците и характеристиките на раните на изходно ниво са сравними в рамената на проучването. Възрастовият диапазон в групата на лечение с този лекарствен продукт е 18 до 75 години, 18 до 72 години в групата на лечение съгласно SOC и 18 до 70 години в групата на лечение с гел-носител. Шестнадесет пациенти на възраст ≥65 години (9,1%) са включени в проучването; седем (7) (9,3%) пациенти в рамото на лекарствения продукт, 5 (6,7%) пациенти в рамото на SOC и 4 (16%) пациенти в рамото на гел-носител. Средната възраст във всичките 3 рамена е 41 години и 65%, 79%, и 60% от участниците са мъже съответно в рамената на лечение с лекарствения продукт, SOC и гел-носител (плацебо).

Таргетната рана (TW) е областта с изгаряне, която трябва да бъде третирана (отстраняване на есхарата) с NexoBrid, SOC или гел-носител. На ниво пациент, средният % TBSA на таргетните рани (TW) е 6,28% при пациентите в рамото на лечение с лекарствения продукт, 5,91% в рамото на лечение съгласно SOC и 6,53% в рамото на лечение с гел-носител (средно 1,7 TW на участник).

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, намаляването на хирургичната намеса, както и кръвозагубата, свързана с дебридман, в сравнение със SOC. Времето до пълно затваряне на раната, дългосрочният козметис и функционалните измервания чрез модифицираната скала на Vancouver 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 лекарственият 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)	P-стойност
Честота на хирургична ексцизия (брой участници)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Медиана на времето до пълно отстраняване на есхарата	1,0 ден	3,8 дни	p < 0,0001
Кръвозагуба, свързана с отстраняване на есхарата ^a	14,2 ±512,4 ml	814,5 ±1020,3 ml	p < 0,0001

^a Действителна кръвозагуба, изчислена с използване на метода, описан в McCullough 2004:

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

EBV= Estimated blood volume (изчислен кръвен обем) – приема се за 70 cm³/kg*теглото (kg); (Hb_{преди}- Hb_{след}) = промяна в Hb по време на отстраняване на есхарата; V_{WB}= обем [ml] цяла кръв, прелята по време на процеса на отстраняването на есхарата; V_{PC}= обем [ml] еритроцитна маса, прелята по време на процеса на отстраняване на есхарата.

Данни от дългосрочното проследяване (12-месечно)

Проучването фаза 3 (DETECT) включва дългосрочно проследяване за оценка за козметиса и функцията. На 12-тия месец оценката на белезите с използване на модифицирания скор по Vancouver за оценка на белезите (Modified Vancouver Scar Score, MVSS) показва сравними резултати между лекарствения продукт, SOC и гел-носител, със средни скорове съответно 3,70;

5,08 и 5,63. Статистическите анализи показват не по-малка ефикасност (предварително определена граница за не по-малка ефикасност (NI) 1,9 точки) на лечението с лекарствения продукт в сравнение със SOC ($p < 0,0027$).

Измерванията на функционалното състояние и качеството на живот (quality of life, QOL) на 12-тия месец са сходни сред групите на лечение. Средните скорове по скалата за функционална оценка на долните крайници (Lower Extremity Functional Scale, LEFS) са сходни между лекарствения продукт и SOC (и малко по-ниски при гел-носител). Средните QuickDASH скорове са сходни между SOC и гел-носител и малко по-ниски при лекарствения продукт. Резултатите от оценките на обхвата на движение (range of motion, ROM) са сходни между лекарствения продукт и SOC, с по-висок процент пациенти с ROM скорове извън нормата в групата на лечение с гел-носител. 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) е сходно 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 MW2004-02-11 (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 $5,1 \pm 3,5$ при този лекарствен продукт и $5,2 \pm 3,4$ при SOC.

Стандартът за грижи се състои в хирургична ексцизия и/или дебридман по нехирургичен начин с локални лекарствени продукти водещи до мацерация и автолиза на есхара в зависимост от стандартния подход във всеки отделен център по проучването.

Възрастовият интервал на пациентите, лекувани с този лекарствен продукт, е от 4,4 до 55,7 години. Възрастовият интервал на пациентите в SOC групата е от 5,1 до 55,7 години.

Ефикасността на отстраняване на есхарите е оценена чрез определяне на процента на раневата област с остатъчна есхара, която изисква допълнително отстраняване чрез ексцизия или дермабразия, и процентът на раните, за които се е наложило такова хирургично отстраняване. Ефектът по отношението на времето за отстраняване на есхарата е бил оценен при пациенти с успешно отстраняване на есхарата (поне 90% отстраняване на есхарите от всички рани на пациента), чрез определяне на времето от настъпване на увреждането, както и времето от даване на информирано съгласие до успешно отстраняване на есхара.

Съставните първични крайни точки по отношение на анализа на ефикасността са:

- процент на дълбоките рани с частична дълбочина на изгарянията, налагащи ексцизия или дермабразия 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 по отношение на ефикасността, получени от това проучване за всички възрастови групи, съчетани също 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/дермабразия (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 дермабразия ¹ (средна ± СО)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 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 ± СО)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Дълбоки рани от изгаряния в частична и/или в пълна дълбочина, които изискват ексцизия/дермабразия (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 дермабразия ¹ (средна ± СО)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 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 ± СО)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Време до успешно отстраняване на есхара			
Брой пациенти	67	73	
Дни (средна ± СО) от нараняването	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Дни (средна ± СО) от информираното съгласие	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
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

При едно многоцентрово, неинтервенционно, заслепено за оценителя проучване (MW2012-01-02) е направена оценка на образуването на белези и качеството на живот в дългосрочен план при възрастни и деца, участвали в проучването MW2004-11-02.

В проучването са включени общо 89 участници, включващи 72 възрастни (> 18) и 17 педиатрични участници. Сравнението на характеристиките на изходно ниво между включените и невключените участници в MW2012-01-02 показва, че включената в проучването популация е представителна за популацията в проучване MW-2004-11-02.

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 и 3,38 съответно при лекарствения продукт и SOC (p=0,88).

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

Педиатрична популация

По-долу са обобщени данните по отношение на ефикасността от проучване MW2004-11-02 при анализ на подгрупите за деца и юноши. Наличните данни са ограничени и този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти под 18-години.

	NexoBrid	SOC	p-стойност
Дълбоки рани с изгаряния в частични дълбочина, които изискват ексцизия/дермабразия (хирургична намеса)			
Брой рани	23	22	
% на рани, изискващи хирургична намеса	21,7%	68,2%	0,0017
% от площта на раната, обработена с ексцизия или дермабразия ¹ (средна ± СО)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Дълбоки рани с изгаряния в частични дълбочина, с присадка*			
Брой рани	23	22	
% на рани, с присадка	21,7%	31,8%	0,4447
% от площта на раната, покрита с присадка (средна ± СО)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Дълбоки рани от изгаряния в частична и/или в пълна дълбочина, които изискват ексцизия/дермабразия (хирургична намеса)			
Брой рани	29	41	
% на рани, изискващи хирургична намеса	20,7%	78%	<0,0001
% от площта на раната, обработена с ексцизия или дермабразия ¹ (средна ± СО)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Време до пълно затваряне на раната (време от ФИС**)			
Брой пациенти ²	14	15	
Дни до затваряне на последната рана (средна ± СО)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Време до успешно отстраняване на есхара			
Брой пациенти	14	15	
Дни (средна ± СО) от нараняването	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Дни (средна ± СО) от информираното съгласие	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Пациенти, за които не се съобщава да имат успешно отстраняване на есхара	0	1	

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

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

* Тази крайна точка може да бъде оценена само за дълбоки рани в частична дълбочина без области с пълна дълбочина, понеже изгарянията в пълна дълбочина винаги налагат прилагане на присадка.

** Формуляр за информирано съгласие

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с този лекарствен продукт в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на изгаряния на външната повърхност на тялото (вж. точка 4.2. за информация относно употреба в педиатрията).

Сборни проучвания фаза 3 (проучвания MW2010-03-02 и MW2004-02-11)

Данни от анализа на затварянето на раната

В проучването DETECT (MW2010-03-02), измереното време до пълно затваряне на раната е 29,35 дни [SD 19,33] и 27,77 дни [SD 19,83] съответно за рамената на лечение с лекарствения продукт и SOC (изчислена медиана на времето: 27 дни при лекарствения продукт спрямо 28 дни при SOC; установена е не по-малка ефикасност (граница за не по-малка ефикасност = 7 дни) в рамото на лечението с NexoBrid в сравнение със SOC ($p=0,0003$)).

Резултатите от сборните данни за затваряне на раната от двете проучвания фаза 3 потвърждават не по-малката ефикасност на лекарствения продукт в сравнение със SOC на базата на 7-дневна граница за не по-малка ефикасност. На базата на сборни данни от проучването DETECT и проучването MW2004-02-11 времето до пълно затваряне на раната е малко по-продължително в групата на лекарствения продукт отколкото в групата на SOC при изчисляване с използване на действителни данни (средно 31,7 дни при лекарствения продукт спрямо 29,8 дни при SOC) или оценка по метода на Kaplan-Meier (медиана – 30,0 дни спрямо 25,0 дни). Времето до пълно затваряне на раната е с по-малко от 7 дни по-продължително при този лекарствен продукт отколкото при SOC (p за не по-малка ефикасност=0,0006).

Сериозни нежелани събития

Сборният анализ от проучванията фаза 3 (проучвания MW2010-03-02 и MW2004-02-11) показват, че процентът на пациентите, получили сериозни нежелани събития, свързани с лечението (TEAE), е сходен (< 2% разлика) в групите на лекарствения продукт (8,5%; 15/177) и SOC (6,7%; 10/149).

Най-често съобщаваните сериозни TEAE са от системно-органен клас Инфекции и инфестации и при двете групи - на лекарствения продукт (2,8%) и SOC (2,7%).

Само 2 събития са възникнали при повече от 1 пациент (сепсис е възникнал при 3-ма пациенти в групата на лекарствения продукт и 1 пациент в групата на SOC, бактериална ранева инфекция е възникнала при 2-ма пациенти в групата на лекарствения продукт и ранева инфекция - при един пациенти в групата на SOC).

Има съобщения за нежелани събития, свързани със сепсис и бактериемия (сериозни и несериозни), със сходна честота в групите на лекарствения продукт и SOC: 2,8% в групата на лекарствения продукт и 2% в групата на SOC.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Експлораторни фармакокинетични анализи са извършени при една подгрупа пациенти на лечение с NexoBrid, участвали в проучване MW2008-09-03 и проучване MW2010-03-02 (DETECT), като е използван един и същ биоаналитичен метод. Извършени са анализи на данните за серумните концентрации на NexoBrid спрямо времето и броя приложения на лекарството.

След локално приложение на този лекарствен продукт се наблюдава доказателство за системна експозиция при всички пациенти. Обикновено той изглежда се абсорбира бързо, с медиана на

стойността на T_{max} 4,0 часа (продължителност на приложението на лекарството). Експозиция на NexoBrid с изчислими серумни концентрации се наблюдава до 48 часа след приложението на дозата. При оценката повечето пациенти не са имали изчислими концентрации след 72 часа.

Резултатите за експозицията от проучвания MW2008-09-03 и MW2010-03-02 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.

И при двете ФК проучвания 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 лекарствен продукт рана има пренебрежимо влияние върху системната експозиция.

Обобщение на ФК параметри*, измерени при всички пациенти от проучвания MW2008-09-03 и MW2010-03-02

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)
Проучване MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50 – 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 ^a	103±48,8 ^a	2760±2870	149±147
Проучване MW2010-03-02								
	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 ± 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 на този лекарствен продукт в серума на 72-ия час след третирането.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри и степента на абсорбция не са проучени при деца.

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 NexoBrid 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 три инжекции, но след следващите три 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.

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. NexoBrid 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 покрит 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 отбие 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

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>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NexoBrid 5 g прах и гел за гел

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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).

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 за отстраняване на есхари при възрастни 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

5 g прах в 50 g гел се прилага върху площ на раната от изгаряне, обхващаща 2,5% от общата телесна повърхност (Total Body Surface Area, TBSA) на възрастен, с дебелина на нанесения слой гел от 1,5 до 3 mm.

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

Той трябва да се оставя в контакт с изгарянето 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.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на това лекарство при деца и юноши до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Този лекарствен продукт не е показан за употреба при пациенти под 18 години.

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 сулфадиазин 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; трябва да се започне поне 15 минути преди приложението на NexoBrid.
- 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 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 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 гела

- 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"). Гелът 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 гела

- 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 приложението 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 с лекарството. Трябва добре да се обмисли и евентуално поставяне на постоянни кожни покрития (напр. автографт) върху дълбоки изгаряния в частична дълбочина бързо след дебридмана с лекарството (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към ананас или папаин (вж. също точка 4.4), или към някое 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 сенсibiliзация 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 лекарството (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 бронхоспазъм, 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 NexoGrid гел.

В допълнение има съобщения за кожна алергична реакция от забавен тип (хейлит) след продължителна дермална експозиция (вода за уста), както и съмнение за сенсibiliзация 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 сенсibiliзация (вж. точка 6.6).

Кръстосана свръхчувствителност

В литературата има съобщения за кръстосана свръхчувствителност между бромелаин и 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 предпазливо при пациенти с кардиопулмонални и пулмонални болести, включително при белодробно увреждане след изгаряне и съмнение за белодробно увреждане след изгаряне.

Рани от изгаряния по лицето

Има съобщения в литературата за успешно използване на този лекарствен продукт върху рани от изгаряне по лицето. Хирурзите 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 подобни пациенти лекарството 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 този лекарствен продукт не трябва да се нанася на повече от 15% от общата телесна повърхност (Total Body Surface Area, TBSA) (вж. също точка 4.4, "Коагулопатия").

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 ранева 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 NexoBrid (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 NexoBrid (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 тромбoplastиново 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, обменен/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 NexoBrid

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 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. По тази причина са необходими предпазливост 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 P 450 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, росиглитазон, сорафениб и тораземид) и субстратите 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 усилва действието на флуороурацил и винкристин. Пациентите трябва да бъдат проследявани за повишена токсичност.

АСЕ-инхибитори

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

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 са преходна пирексия/хипертермия и локална болка (честота съответно 15,2% и 4,0%).

Списък на нежелани лекарствени реакции 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, както и покриване на раната след прилагане на лекарството в продължение на 4 часа с оклузивна превръзка за задържане на NexoBrid върху раната.

Инфекции и инфестации

Чести: Ранева инфекция*

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*

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 сборните проучвания MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02 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 или хипертермия при 15,2% от пациентите, лекувани с него и при 11,3% от контролите, лекувани съгласно стандарта за грижи (standard of care, SOC).

При ранните проучвания без използване на напояване с антибактериално средство (проучвания MW2001-10-03 и MW2002-04-01) за пирексия или хипертермия се съобщава при 35,1% от пациентите на лечение с NexoBrid в сравнение с 8,6% от лекуваните със SOC.

Локална болка

В сборните проучвания MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02, при които терапевтичната схема с лекарствен продукт включва препоръчаното профилактично обезболяване, каквато е рутинната практика при смяна на големи превръзки при пациенти с изгаряния (вж. точка 4.2), за болка се съобщава при 4,0% от пациентите, лекувани с лекарствен продукт, и при 3,8% от контролите, лекувани съгласно SOC.

При ранните проучвания, при които на лекуваните с лекарствен продукт пациенти обезболяване е било давано при нужда, за болка се съобщава при 23,4% от пациентите на лечение с лекарствен продукт и при 5,7% в групата на лечение съгласно SOC.

Ранева инфекция

В сборните проучвания с рутинно напояване с антибактериално средство на третираната област преди и след приложението на лекарствен продукт (проучвания MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02), честотата на ранева инфекция е 5,4% в групата на лечение с лекарствения продукт и 8,1% в групата, лекувана съгласно стандарта за грижи.

В сборните проучвания, проведени преди въвеждане на рутинно напояване с антибактериално средство на третираната област (проучвания MW2001-10-03 и MW2002-04-01) честота на ранева инфекция е 7,8% в групата на лекарствения продукт и 0% в групата, лекувана съгласно стандарта за грижи.

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 и локален интрадермален хематом.

В сборните проучвания фаза 2 и 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02), включващи 300 пациенти, лекувани с NexoBrid и 195 пациенти, лекувани съгласно SOC, се съобщава за следната честота: ранево усложнение 3% при пациентите, лекувани с NexoBrid, и 1,5% при пациентите, лекувани съгласно SOC, загуба/неуспех на кожната присадка 3% при пациентите, лекувани с NexoBrid, и 2,5% при пациентите, лекувани съгласно SOC, разлагане на увредената тъкан на раната 1% и в двете групи - на пациентите, лекувани с NexoBrid и пациентите, лекувани съгласно SOC, локален интрадермален хематом 0,7% при пациентите, лекувани с NexoBrid, и липса на такъв при пациентите, лекувани съгласно SOC.

Тахикардия

При сборните проучвания фаза 2 и 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 и MW2010-03-02) 2,7% от пациентите са получили тахикардия близна по време до лечението с NexoBrid. Трябва да се имат предвид други възможни причини за тахикардия (напр. общо състояние на изгарянето, процедури, причиняващи болка, повишена температура и дехидратация).

Педиатрична популация

По отношение на безопасността са налични само ограничени данни от употребата в педиатричната популация. От тези данни се очаква, че общият профил на безопасност при деца на 4-годишна възраст и по-големи и при юноши е сходен с този при възрастни. Този лекарствен продукт не е показан за употреба при пациенти под 18 години (вж. точка 4.2).

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 467 пациенти са били лекувани с концентрат от протеолитични ензими, обогатен с бромелаин.

Проучване DETECT (MW2010-03-0) - 2 (фаза 3b)

Това проучване е многоцентрово, международно, заслепено за оценителя, рандомизирано, контролирано проучване с три рамена, целящо да докаже по-голямата ефикасност на лечението с този лекарствен продукт спрямо лечението с контролата, съдържаща гел-носител (плацебо), и лечението съгласно стандарта за грижи (SOC) при хоспитализирани възрастни участници с дълбоки термични изгаряния в частична (DPT) и/или в пълна (FT) дълбочина >3% TBSA и общо рани от изгаряне, надхвърлящи 30% TBSA. Средният % TBSA на целевите рани (Target Wounds, TW) е около 6%.

Анализите са планирани поетапно: първият анализ е извършен в края на острата фаза (от изходно ниво до изминаване на 3 месеца след постигане на пълно затваряне на раната на последния пациент), а вторият анализ е извършен след като последният пациент е достигнал до визитата за проследяване на 12-тия месец.

Рандомизирани са общо 175 участници (коhorta с намерение за лечение (Intend to Treat)) в съотношение 3:3:1 (лекарствен продукт:SOC:гел-носител), като 169 участници са лекувани. Пациентите в рамото на лечение съгласно SOC са били на хирургично и/или нехирургично лечение съгласно SOC по преценка на изследователите.

Общите демографски данни за участниците и характеристиките на раните на изходно ниво са сравними в рамената на проучването. Възрастовият диапазон в групата на лечение с този

лекарствен продукт е 18 до 75 години, 18 до 72 години в групата на лечение съгласно SOC и 18 до 70 години в групата на лечение с гел-носител. Шестнадесет пациенти на възраст ≥ 65 години (9,1%) са включени в проучването; седем (7) (9,3%) пациенти в рамото на лекарствения продукт, 5 (6,7%) пациенти в рамото на SOC и 4 (16%) пациенти в рамото на гел-носител. Средната възраст във всичките 3 рамена е 41 години и 65%, 79%, и 60% от участниците са мъже съответно в рамената на лечение с лекарствения продукт, SOC и гел-носител (плацебо). Таргетната рана (TW) е областта с изгаряне, която трябва да бъде третирана (отстраняване на есхарата) с NexoBrid, SOC или гел-носител. На ниво пациент, средният % TBSA на таргетните рани (TW) е 6,28% при пациентите в рамото на лечение с лекарствения продукт, 5,91% в рамото на лечение съгласно SOC и 6,53% в рамото на лечение с гел-носител (средно 1,7 TW на участник).

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, намаляването на хирургичната намеса, както и кръвозагубата, свързана с дебридман, в сравнение със SOC. Времето до пълно затваряне на раната, дългосрочният козметис и функционалните измервания чрез модифицираната скала на Vancouver 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 лекарственият 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)	P-стойност
Честота на хирургична ексцизия (брой участници)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Медиана на времето до пълно отстраняване на есхарата	1,0 ден	3,8 дни	p < 0,0001
Кръвозагуба, свързана с отстраняване на есхарата ^a	14,2 \pm 512,4 ml	814,5 \pm 1020,3 ml	p < 0,0001

^a Действителна кръвозагуба, изчислена с използване на метода, описан в McCullough 2004:

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

EBV= Estimated blood volume (изчислен кръвен обем) – приема се за 70 cm³/kg*теглото (kg); (Hb_{преди}- Hb_{след}) = промяна в Hb по време на отстраняване на есхарата; V_{WB}= обем [ml] цяла кръв, прелята по време на процеса на отстраняването на есхарата; V_{PC}= обем [ml] еритроцитна маса, прелята по време на процеса на отстраняване на есхарата.

Данни от дългосрочното проследяване (12-месечно)

Проучването фаза 3 (DETECT) включва дългосрочно проследяване за оценка за козметиса и функцията. На 12-тия месец оценката на белезите с използване на модифицирания скор по Vancouver за оценка на белезите (Modified Vancouver Scar Score, MVSS) показва сравними резултати между лекарствения продукт, SOC и гел-носител, със средни скорове съответно 3,70; 5,08 и 5,63. Статистическите анализи показват не по-малка ефикасност (предварително определена граница за не по-малка ефикасност (NI) 1,9 точки) на лечението с лекарствения продукт в сравнение със SOC ($p < 0,0027$).

Измерванията на функционалното състояние и качеството на живот (quality of life, QOL) на 12-тия месец са сходни сред групите на лечение. Средните скорове по скалата за функционална оценка на долните крайници (Lower Extremity Functional Scale, LEFS) са сходни между лекарствения продукт и SOC (и малко по-ниски при гел-носител). Средните QuickDASH скорове са сходни между SOC и гел-носител и малко по-ниски при лекарствения продукт. Резултатите от оценките на обхвата на движение (range of motion, ROM) са сходни между лекарствения продукт и SOC, с по-висок процент пациенти с ROM скорове извън нормата в групата на лечение с гел-носител. 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) е сходно 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 MW2004-02-11 (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 $5,1 \pm 3,5$ при този лекарствен продукт и $5,2 \pm 3,4$ при SOC.

Стандартът за грижи се състои в хирургична ексцизия и/или дебридман по нехирургичен начин с локални лекарствени продукти водещи до мацерация и автолиза на есхара в зависимост от стандартния подход във всеки отделен център по проучването.

Възрастовият интервал на пациентите, лекувани с този лекарствен продукт, е от 4,4 до 55,7 години. Възрастовият интервал на пациентите в SOC групата е от 5,1 до 55,7 години.

Ефикасността на отстраняване на есхарите е оценена чрез определяне на процента на раневата област с остатъчна есхара, която изисква допълнително отстраняване чрез ексцизия или дермабразия, и процентът на раните, за които се е наложило такова хирургично отстраняване. Ефектът по отношението на времето за отстраняване на есхарата е бил оценен при пациенти с успешно отстраняване на есхарата (поне 90% отстраняване на есхарите от всички рани на пациента), чрез определяне на времето от настъпване на увреждането, както и времето от даване на информирано съгласие до успешно отстраняване на есхара.

Съставните първични крайни точки по отношение на анализа на ефикасността са:

- процент на дълбоките рани с частична дълбочина на изгарянията, налагащи ексцизия или дермабразия 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 по отношение на ефикасността, получени от това проучване за всички възрастови групи, съчетани също 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/дермабразия (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 дермабразия ¹ (средна ± СО)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 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 ± СО)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Дълбоки рани от изгаряния в частична и/или в пълна дълбочина, които изискват ексцизия/дермабразия (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 дермабразия ¹ (средна ± СО)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 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 ± СО)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Време до успешно отстраняване на есхара			
Брой пациенти	67	73	
Дни (средна ± СО) от нараняването	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Дни (средна ± СО) от информираното съгласие	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
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

При едно многоцентрово, неинтервенционално, заслепено за оценителя проучване (MW2012-01-02) е направена оценка на образуването на белези и качеството на живот в дългосрочен план при възрастни и деца, участвали в проучването MW2004-11-02.

В проучването са включени общо 89 участници, включващи 72 възрастни (> 18) и 17 педиатрични участници. Сравнението на характеристиките на изходно ниво между включените и невключените участници в MW2012-01-02 показва, че включената в проучването популация е представителна за популацията в проучване MW-2004-11-02.

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 и 3,38 съответно при лекарствения продукт и SOC (p=0,88).

QOL е оценено при възрастни с използване на SF-36 въпросника. Средните скорове за различните параметри са сходни в групата на лекарствения продукт и в групата на SOC.

Общият скор за физикалната компонента (съответно 51,1 и 51,3) и общият скор за менталната компонента (съответно 51,8 спрямо 49,1) са сравними между групите на лекарствения продукт и SOC.

Педиатрична популация

По-долу са обобщени данните по отношение на ефикасността от проучване MW2004-11-02 при анализ на подгрупите за деца и юноши. Наличните данни са ограничени и този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти под 18-години.

	NexoBrid	SOC	p-стойност
Дълбоки рани с изгаряния в частични дълбочина, които изискват ексцизия/дермабразия (хирургична намеса)			
Брой рани	23	22	
% на рани, изискващи хирургична намеса	21,7%	68,2%	0,0017
% от площта на раната, обработена с ексцизия или дермабразия ¹ (средна ± СО)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Дълбоки рани с изгаряния в частични дълбочина, с присадка*			
Брой рани	23	22	
% на рани, с присадка	21,7%	31,8%	0,4447
% от площта на раната, покрита с присадка (средна ± СО)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Дълбоки рани от изгаряния в частична и/или в пълна дълбочина, които изискват ексцизия/дермабразия (хирургична намеса)			
Брой рани	29	41	
% на рани, изискващи хирургична намеса	20,7%	78%	<0,0001
% от площта на раната, обработена с ексцизия или дермабразия ¹ (средна ± СО)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Време до пълно затваряне на раната (време от ФИС**)			
Брой пациенти ²	14	15	
Дни до затваряне на последната рана (средна ± СО)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Време до успешно отстраняване на есхара			
Брой пациенти	14	15	
Дни (средна ± СО) от нараняването	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Дни (средна ± СО) от информираното съгласие	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001

Пациенти, за които не се съобщава да имат успешно отстраняване на есхара	0	1	
--	---	---	--

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

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

* Тази крайна точка може да бъде оценена само за дълбоки рани в частична дълбочина без области с пълна дълбочина, понеже изгарянията в пълна дълбочина винаги налагат прилагане на присадка.

** Формуляр за информирано съгласие

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с този лекарствен продукт в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на изгаряния на външната повърхност на тялото (вж. точка 4.2. за информацията относно употреба в педиатрията).

Сборни проучвания фаза 3 (проучвания MW2010-03-02 и MW2004-02-11)

Данни от анализа на затварянето на раната

В проучването DETECT (MW2010-03-02), измереното време до пълно затваряне на раната е 29,35 дни [SD 19,33] и 27,77 дни [SD 19,83] съответно за рамената на лечение с лекарствения продукт и SOC (изчислена медиана на времето: 27 дни при лекарствения продукт спрямо 28 дни при SOC; установена е не по-малка ефикасност (граница за не по-малка ефикасност = 7 дни) в рамото на лечение с NexoBrid в сравнение със SOC ($p=0,0003$)).

Резултатите от сборните данни за затваряне на раната от двете проучвания фаза 3 потвърждават не по-малката ефикасност на лекарствения продукт в сравнение със SOC на базата на 7-дневна граница за не по-малка ефикасност. На базата на сборни данни от проучването DETECT и проучването MW2004-02-11 времето до пълно затваряне на раната е малко по-продължително в групата на лекарствения продукт отколкото в групата на SOC при изчисляване с използване на действителни данни (средно 31,7 дни при лекарствения продукт спрямо 29,8 дни при SOC) или оценка по метода на Kaplan-Meier (медиана – 30,0 дни спрямо 25,0 дни). Времето до пълно затваряне на раната е с по-малко от 7 дни по-продължително при този лекарствен продукт, отколкото при SOC (p за не по-малка ефикасност=0,0006).

Сериозни нежелани събития

Сборният анализ от проучванията фаза 3 (проучвания MW2010-03-02 и MW2004-02-11) показват, че процентът на пациентите, получили сериозни нежелани събития, свързани с лечението (TEAE), е сходен (< 2% разлика) в групите на лекарствения продукт (8,5%; 15/177) и SOC (6,7%; 10/149).

Най-често съобщаваните сериозни TEAE са от системно-органен клас Инфекции и инфестации и при двете групи - на лекарствения продукт (2,8%) и SOC (2,7%).

Само 2 събития са възникнали при повече от 1 пациент (сепсис е възникнал при 3-ма пациенти в групата на лекарствения продукт и 1 пациент в групата на SOC, бактериална ранева инфекция е възникнала при 2-ма пациенти в групата на лекарствения продукт и ранева инфекция - при един пациенти в групата на SOC).

Има съобщения за нежелани събития, свързани със сепсис и бактериемия (сериозни и несериозни), със сходна честота в групите на лекарствения продукт и SOC: 2,8% в групата на лекарствения продукт и 2% в групата на SOC.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Експлораторни фармакокинетични анализи са извършени при една подгрупа пациенти на лечение с NexoBrid, участвали в проучване MW2008-09-03 и проучване MW2010-03-02 (DETECT), като е използван един и същ биоаналитичен метод. Извършени са анализи на

данните за серумните концентрации на NexoBrid спрямо времето и броя приложения на лекарството.

След локално приложение на този лекарствен продукт се наблюдава доказателство за системна експозиция при всички пациенти. Обикновено той изглежда се абсорбира бързо, с медиана на стойността на T_{max} 4,0 часа (продължителност на приложението на лекарството). Експозиция на NexoBrid с изчислими серумни концентрации се наблюдава до 48 часа след приложението на дозата. При оценката повечето пациенти не са имали изчислими концентрации след 72 часа.

Резултатите за експозицията от проучвания MW2008-09-03 и MW2010-03-02 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.

И при двете ФК проучвания 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 проучвания MW2008-09-03 и MW2010-03-02

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)
Проучване MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50 – 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 ^a	103±48,8 ^a	2760±2870	149±147
Проучване MW2010-03-02								
	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 ± 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 на този лекарствен продукт в серума на 72-ия час след третирането.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри и степента на абсорбция не са проучени при деца.

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 NexoBrid 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 три инжекции, но след следващите три 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.

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. NexoBrid 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

5 g прах във флакон (стъкло тип II), запечатан с гума (бромбутил), запушалка и покрит с капачка (алуминий), и 50 g гел в бутилка (боросиликат, стъкло тип I), запечатана с гумена запушалка и покрит 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 бронхоспазъм, 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/1/12/803/002

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

B. 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).

B. 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 NexoBrid, са преминали специфично обучение и им е осигурен Обучителен пакет.

ПРУ трябва да предприеме контролирано разпространение на NexoBrid, 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 NexoBrid. 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 NexoBrid

- Ограничение за общата площ, която може да бъде третирана - до 15% TBSA
- 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 NexoBrid

- 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 NexoBrid
 - Предпазване на околната кожа
- Метод за приготвяне на NexoBrid и приложението му върху раната

След прилагане на NexoBrid

- Отстраняване на NexoBrid и разтворената есхара
 - Оценка на раната и предупреждение да не се повтаря третирането
 - Грижи за раната след лечение с NexoBrid
 - Прилагане на превръзка, напоена в антибактериален разтвор в продължение на два часа
 - Възможно най-ранно извършване на трансплантация след дебридман
 - Фактът, че NexoBrid 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
- **ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

В определения срок ПРУ ще изпълни следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ трябва да проведе проучване върху ензимния дебридман при пациенти с изгаряния (деца и възрастни): Сравнение със стандарта за грижи (протокол MW2010-03-02), на база одобрен от СНМР протокол.	30/06/2022

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НехоBrid 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**

ДАНИИ, 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

ДАНИИ, 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

ДАНИИ, 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 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/1/12/803/002

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**

ДАНИИ, 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 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

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)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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 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 пациенти 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 сте алергични към бромелаин
- ако сте алергични към ананас
- ако сте алергични към папаин
- ако 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:

- имате сърдечно заболяване;
- имате диабет;
- имате активна пептична язва на стомаха;

- имате съдово заболяване (със запушване на кръвоносен съд);
- имате импланти или пейсмейкър, или съдов шънт;
- имате проблеми, свързани с кръвене, или ако приемате лекарства, разреждащи кръвта;
- раната(ите) Ви е била в контакт с химикали или други опасни вещества;
- имате белодробно заболяване;
- белите Ви дробове са увредени или е възможно да са увредени в резултат на вдишване на пушек;
- 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 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 вероятността за развитие 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 да Ви проверяват редовно за тези състояния. Възможно е да получавате лекарства за предпазване от или лечение на инфекции.

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

Деца и юноши

NexoBrid не е предназначен за употреба при пациенти под 18 години.

Други лекарства и NexoBrid

Информирайте Вашия лекар ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Вашият лекар ще бъде внимателен и ще следи за поява на признаци на намалена способност за кръвосъсирване или кръвене, 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, росиглитазон, репаглинид, толбутамид и глипизид (използват се за лечение на диабет),
- паклитаксел и сорафениб (използват 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),
- целекосиб (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)
- усилва реакциите Ви към лекарствата за рак флуорурацил и винкристин.
- води до нежелан спад на кръвното налягане, когато се лекувате с лекарствата, наречени АСЕ-инхибитори, които се използват за лечение на високо кръвно налягане и за други състояния.
- повиши Вашата сънливост, 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 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.

Инструкции относно приготвянето на гела NexoBrid са дадени в края на тази листовка в раздела за лекарите или медицинските 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 сулфадиазин 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.
- Ще Ви 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 забележите някои от тези симптоми или признаци, незабавно информирайте Вашия лекар или болногледач.

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

- Висока температура

Често (може да засегнат до 1 от 10 души)

- Болка (дори и при използване на лекарства за профилактика или намаляване на болката, причинена от отстраняването на изгорелите тъкани)
- Инфекция на раната от изгаряне
- Раневи усложнения, включващи отваряне на раната, засъхващи рани, които се разпукват, неуспешно зарастване на кожни присадки
- Несериозни алергични реакции, като обрив
- Ускорен пулс

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

- Сериозни алергични реакции, включително анафилаксия

Съобщаване на нежелани реакции

Ако 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:
 - 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 (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.

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 сулфадiazин 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.
- 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).
- 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 бронхоспазъм, 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)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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 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 пациенти 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 сте алергични към бромелаин
- ако сте алергични към ананас
- ако сте алергични към папаин
- ако 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:

- имате сърдечно заболяване;
- имате диабет;
- имате активна пептична язва на стомаха;

- имате съдово заболяване (със запушване на кръвоносен съд);
- имате импланти или пейсмейкър, или съдов шънт;
- имате проблеми, свързани с кръвене, или ако приемате лекарства, разреждащи кръвта;
- раната(ите) Ви е била в контакт с химикали или други опасни вещества;
- имате белодробно заболяване;
- белите Ви дробове са увредени или е възможно да са увредени в резултат на вдишване на пушек;
- 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 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 вероятността за развитие 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 да Ви проверяват редовно за тези състояния. Възможно е да получавате лекарства за предпазване от или лечение на инфекции.

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

Деца и юноши

NexoBrid не е предназначен за употреба при пациенти под 18 години.

Други лекарства и NexoBrid

Информирайте Вашия лекар ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Вашият лекар ще бъде внимателен и ще следи за поява на признаци на намалена способност за кръвосъсирване или кръвене, 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, росиглитазон, репаглинид, толбутамид и глипизид (използват се за лечение на диабет),
- паклитаксел и сорафениб (използват 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),
- целекосиб (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)
- усилва реакциите Ви към лекарствата за рак флуорурацил и винкристин.
- води до нежелан спад на кръвното налягане, когато се лекувате с лекарствата, наречени АСЕ-инхибитори, които се използват за лечение на високо кръвно налягане и за други състояния.
- повиши Вашата сънливост, 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 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% (една осма) от общата телесна повърхност.

Инструкции относно приготвянето на гела NexoBrid са дадени в края на тази листовка в раздела за лекарите или медицинските 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 сулфадиазин 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.
- Ще Ви 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 забележите някои от тези симптоми или признаци, незабавно информирайте Вашия лекар или болногледач.

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

- Висока температура

Често (може да засегнат до 1 от 10 души)

- Болка (дори и при използване на лекарства за профилактика или намаляване на болката, причинена от отстраняването на изгорелите тъкани)
- Инфекция на раната от изгаряне
- Раневи усложнения, включващи отваряне на раната, засъхващи рани, които се разпукват, неуспешно зарастване на кожни присадки
- Несериозни алергични реакции, като обрив
- Ускорен пулс

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

- Сериозни алергични реакции, включително анафилаксия

Съобщаване на нежелани реакции

Ако 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.

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.
- 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).
- 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 бронхоспазъм, 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.