

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NexoBrid 2 g jauhe ja geeli geeliä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia 2 g, mikä vastaa geeliin sekoituksen jälkeen 0,09 g/g bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia (tai 2 g / 22 g geeliä).

Valmisteen proteolyttiset entsyymit ovat *Ananas comosus* (ananas) -kasvin varresta saatavia entsyymejä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja geeli, geeliä varten

Jauhe on kellertävää tai vaalean keltaisenruskeaa. Geeli on kirkasta ja väritöntä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NexoBrid on tarkoitettu karstan poistamiseen aikuisilla, joilla on syviä toisen ja kolmannen asteen palovammoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saavat käyttää vain koulutetut hoitoalan ammattilaiset palovammoihin erikoistuneissa hoitolaitoksissa.

Annostus

2 g jauhetta 20 g:ssa geeliä käytetään palohaava-alueelle, jonka koko on 1 % aikuisen kehon kokonaispinta-alasta, 1,5-3 mm:n paksuisena geelikerroksena.

Geelillä käsiteltävän alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta (ks. myös kohta 4.4, Koagulopatia).

Valmisteen annetaan vaikuttaa palovammaan 4 tuntia. Tämän lääkevalmisteen käytöstä alueilla, joilla karstaa on vielä jäljellä ensimmäisen käyttökerran jälkeen, on erittäin vähän tietoa.

Toista ja myöhempää levitystä ei suositella.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoja valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Maksan vajaatoiminta

Tietoja valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Vanhukset

Kokemuksia valmisteen käytöstä iäkkäille (yli 65-vuotiaille) potilaille on vain vähän. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Tämän hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Antotapa

Iholle.

Ennen käyttöä jauhe on sekoitettava geeliin siten, että saadaan tasainen geeli. Sekoitusohjeet, ks. kohta 6.6.

Sekoitettua geeliä käytetään puhtaalle, keratiinittomalle (rakkulat poistettu) ja kostealle haava-alueelle.

Pullot, geeli ja käyttökuntoon saatettu geeli on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Haavassa paikallisesti käytetyt lääkevalmisteet (kuten hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi) on poistettava ja haava on puhdistettava ennen geelin käyttöä, sillä lääkevalmisteilla saturoitunut karsta ja lääkejäämät vähentävät sen aktiiviteettia ja heikentävät sen tehoa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistuksesta ennen käyttöä.

Ennen valmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Kun tämä lääkejauhe sekoitetaan geeliin, käsittelyssä on noudatettava asianmukaisia menettelyjä ja käytettävä suojakäsineitä, suojavaatteita, suojalaseja ja kirurgista maskia (ks. kohta 4.4). Valmistetta ei saa vetää henkeen, ks. kohta 6.6.

Potilaan ja haava-alueen valmisteleminen

Tällä lääkevalmisteella käsiteltävän haava-alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta (ks. myös kohta 4.4, Koagulopatia).

- Entsymaattinen puhdistus on kivulias toimenpide, joka vaatii riittävää kivunlievitystä ja/tai anestesiaa. Potilaalle on annettava ennalta ehkäisevää kipulääkitystä laaja-alaista sidosten vaihtoa koskevan yleisen käytännön mukaan ja lääkitys on aloitettava vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.
- Haava on puhdistettava huolellisesti ja keratiinikerros tai rakkulat on poistettava sen pinnalta, sillä keratiini estää karstan suoran kosketuksen geelin kanssa ja estää siten karstan poistamisen sen avulla.
- Alueelle on asetettava antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos 2 tunnin ajaksi.
- Kaikki paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet on poistettava ennen geelin käyttöä. Alueelle jääneet antibakteeriset lääkevalmisteet voivat vähentää NexoBrid-valmisteen aktiiviteettia ja heikentää sen tehoa.
- Käsiteltävää karsta-aluetta ympäröivä alue on suojattava steriilillä parafiinivoiteella levittämällä voidetta muutaman senttimetrin levyiselle alueelle käsiteltävän alueen ulkopuolelle (annostelulaitteen avulla). Parafiinikerros ei saa päästä kosketuksiin käsiteltävän alueen kanssa, jotta se ei peitä karstaa ja estä sen suoraa kosketusta geelin kanssa.

Jotta välttyttäisiin hiertyneen ihon mahdolliselta ärsyyntymiseltä, jonka tahaton kosketus geelin kanssa voi aiheuttaa, sekä mahdolliselta haavapohjan verenvuodolta, on akuutteja haava-alueita, kuten viiltohaavoja tai eskarotomiaviiltoja suojattava steriilillä rasvaisella voidekerroksella tai rasvaisella haavasiteellä (esim. vaseliinia sisältävä sideharso).

- Palohaavaan on suihkutettava steriiliä isotonista natriumkloridiliuosta (9 mg/ml; 0,9 %). Haava on pidettävä kosteana koko käsittelytoimenpiteen ajan.

Geelin käyttö

- Kostuta käsiteltävä alue steriilillä suolaliuoksella suihkuttamalla. Käsiteltävä alue on rajattava suojaamalla ympäröivä iho rasvaisella voiteella.
- Geeli on käytettävä 15 minuutin kuluessa sen sekoittamisesta. Valmistetta on käytettävä paikallisesti levittämällä kostutettuun palohaavaan noin 1,5-3 millimetrin paksuinen kerros.
- Tämän jälkeen haava on peitettävä steriilillä okklusiivisella kalvosidoksella, joka kiinnittyy yllä annettujen ohjeiden mukaisesti levitettyyn steriiliin suojavoiteeseen (ks. *Potilaan ja haava-alueen valmisteleminen*). Okklusiosidoksen pitää olla täynnä geeliä, ja on varmistettava erityisen huolellisesti, ettei tämän sidoksen alle jää ilmaa. Painamalla okklusiosidosta kevyesti suojavoiteen kohdalta varmistetaan okklusiosidoksen kiinnittyminen steriiliin suojavoiteeseen ja geelin kosketus koko käsiteltävän alueen kanssa.
- Sidoksella peitetyn haavan päälle on asetettava löysä, paksu ja pehmeä sidos, joka pidetään paikallaan kiinnityssidoksen avulla.
- Sidos on pidettävä paikallaan 4 tuntia.

Geelin poistaminen

- Tämän lääkevalmisteen poistaminen on kivulias toimenpide, joka vaatii riittävää kivunlievitystä ja/tai anestesiaa. Vähintään 15 minuuttia ennen geelin käyttöä on käytettävä sopivia kipua ennalta ehkäiseviä lääkevalmisteita.
- Kun lääkehoito on kestänyt 4 tuntia, okklusiosidos on poistettava aseptisesti.
- Suojavoide on poistettava steriilillä tylpällä välineellä (esim. kielilastaimella).
- Liuenut karsta on poistettava haavasta steriilillä tylpällä välineellä.
- Haava on pyyhittävä huolellisesti, ensin suurella steriilillä ja kuivalla harsotaitoksella tai liinalla ja sen jälkeen steriilillä harsotaitoksella tai liinalla, joka on kasteltu steriilillä isotonisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml; 0,9 %). Käsiteltyä aluetta on hangattava, kunnes näkyviin tulee vaaleanpunerva pinta, jossa on verta vuotavia kohtia, tai vaalea kudus. Hankaaminen ei poista liukenematonta kiinni jäänyttä karstaa.
- Alueelle on asetettava antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos vielä 2 tunnin ajaksi.

Haavan hoito puhdistamisen jälkeen

- Puhdistettu alue on välittömästi peitettävä väliaikaisilla tai pysyvillä ihon korvikkeilla tai sidoksilla kuivumisen ja/tai pseudokarstan muodostumisen ja/tai infektion ehkäisemiseksi.
- Ennen kuin tuoreeltaan puhdistettu alue peitetään pysyvällä ihosiirteellä tai väliaikaisella ihon korvikkeella, on käytettävä eritettä imevää, kosteasta kuivaksi muuttuvaa sidosta.
- Ennen graftien tai ensisijaisen sidoksen käyttöä on käsitelty haavan pohja siistittävä huolellisesti esimerkiksi harjaamalla tai kaapimalla, jotta sidos kiinnittyy siihen.
- Haavat, joissa on kolmannen asteen ja syvien palovammojen alueita, on peitettävä autograftilla mahdollisimman pian valmisteella puhdistamisen jälkeen. Myös syvien toisen asteen palovammojen kohdalla on huolellisesti harkittava pysyvien ihosiirteiden (esim. autograftien) asettamista niiden päälle pian valmisteella puhdistamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, ananakselle, papaiinille (ks. myös kohta 4.4) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyysoireet

Tämän lääkevalmisteiden (proteiinivalmiste) mahdollisuus herkistymisen aiheuttamiseen on otettava huomioon.

Vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksiaa (ihottuma, eryteema, hypotensio, takykardia) on raportoitu hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Näissä tapauksissa syy-yhteyttä tähän lääkevalmisteeseen pidettiin mahdollisena, mutta myös mahdollinen allergia samanaikaisesti käytetyille lääkevalmisteille, kuten opioidikipuläkkeille, on otettava huomioon.

Kirjallisuudessa on raportoitu inhaloidun bromelaiinin aiheuttamia allergisia reaktioita (kuten anafylaktisia reaktioita ja muita välittömiä reaktioita, joiden ilmenemismuotoja ovat olleet esimerkiksi bronkospasmi, angioedeema, urtikaria sekä limakalvo- ja gastrointestinaaliset reaktiot).

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin ilmassa olevien hiukkasten määrää NexoBrid-geelin valmistamisen aikana, valmiste ei todettu aiheuttavan ammattivaaraa.

Lisäksi on raportoitu viivästyneitä allergisia ihoreaktioita (keiliittiä) pitempiaikaisen dermaalisen altistuksen (suuvesi) jälkeen sekä epäiltyä herkistymistä oraalisen altistuksen ja työhön liittyneen toistuvan hengitystiealtistuksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 6.6). Mahdolliset aiemmat allergiat on selvitettävä ennen valmisteiden käyttöä (ks. kohdat 4.3 ja 6.6).

Ihoaltistus

Ihoaltistuksen jälkeen tämä lääkevalmiste on huuhdeltava pois vedellä ihon herkistymisriskin pienentämiseksi (ks. kohta 6.6).

Ristiyliherkkyys

Kirjallisuudessa on raportoitu ristiyliherkkyttä bromelaiinin ja papaiinin sekä lateksin proteiinien (mitä kutsutaan lateksi-hedelmäoireyhtymäksi), mehiläisen myrkyä ja oliivipuun siitepölyn välillä.

Kivunlievitys

Entsymaattinen puhdistus on kivulias toimenpide, johon saa ryhtyä vasta kun riittävästä kivunlievityksestä ja/tai anestesiasta on huolehdittu.

Palohaavat, joiden hoitoon tätä lääkevalmistetta ei suositella

Tätä hoitoa ei suositella käytettäväksi seuraaviin:

- syvälle työntyvät palohaavat silloin kun vieraat materiaalit (esim. implantit, tahdistimet ja suntit) ja/tai vitaalit rakenteet (esim. suuret suonet, silmät) paljastuvat tai saattavat paljastua puhdistamisen aikana
- kemikaalien aiheuttamat palovammat
- radioaktiivisten ja muiden vaarallisten aineiden kontaminoimat haavat, jotta välttyttäisiin valmisteiden ennalta arvaamattomalta reagoinnilta niihin ja haitallisen aineen leviämisen riskin lisääntymiseltä
- jalkojen palohaavat diabetespotilailla ja potilailla, joilla on ahtaava verisuonisairaus
- sähkön aiheuttamat palovammat.

Palovammat, joista on vain vähän tai ei ollenkaan kokemusta

Tämän lääkevalmisteiden käytöstä perineaali- tai genitaalialueen palovammoihin ei ole kokemusta.

Käyttö potilailla, joilla kardiopulmonaarinen sairaus tai keuhkosairaus

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on kardiopulmonaarinen sairaus tai keuhkosairaus, mukaan lukien keuhkojen palovamma tai epäilty keuhkojen palovamma.

Kasvojen palohaavat

Kirjallisuudessa on raportoitu tämän lääkevalmisteen onnistuneesta käytöstä kasvojen palohaavoihin. Palovammakirurgien, joilla ei ole kokemusta tämän lääkevalmisteen käytöstä, ei pidä ryhtyä käyttämään sitä kasvojen palohaavoihin. Näillä potilailla hoitoa on käytettävä varoen.

Silmien suojaaminen

Valmisteen joutumista silmiin on vältettävä. Silmät on suojattava huolellisesti kasvojen palovammojen hoidon aikana käyttämällä rasvaista silmävoidetta, ympäröivä iho on eristettävä suojaavalla vaseliinivoiteella ja silmät on peitettävä okklusiivisella kalvolla.

Jos valmistetta pääsee silmiin, huuhtele niitä runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Silmätutkimusta suositellaan ennen puhdistusta ja sen jälkeen.

Systeeminen imeytyminen

Bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti imeytyy palohaava-alueilta systeemisesti (ks. kohta 5.2).

Farmakokineettisiä tietoja potilaista, joilla valmistetta on käytetty yli 15 % kokoiselle alueelle kehon pinta-alasta, on vain vähän. Turvallisuussyistä (ks. myös kohta 4.4, Koagulopatia) tätä lääkevalmistetta ei pidä levittää alueelle, jonka koko on yli 15 % kehon kokonaispinta-alasta.

Haavakomplikaatioiden ehkäiseminen

Tämän lääkevalmisteen käytössä on noudatettava yleisesti hyväksytyjä palohaavojen hoidon periaatteita. Tämä merkitsee mm. haava-alueen asianmukaista peittämistä kudoksen käsittelyn jälkeen (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa haavojen, joissa oli näkyviä dermaalisia jäänteitä, annettiin parantua spontaanin epitelisoitumisen kautta. Useissa tapauksissa riittävää paranemista ei tapahtunut, jolloin myöhemmin oli suoritettava niiden peittäminen autograftilla, mikä johti haavan sulkeutumisen viiveisiin. Tämä saattaa liittyä haavaan liittyvien komplikaatioiden lisääntyneeseen riskiin. Sen vuoksi haavat, joissa on kolmannen asteen ja syvien palovammojen alueita, jotka eivät parane spontaanin epitelisaation kautta kohtuullisessa ajassa, on peitettävä autograftilla mahdollisimman pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen (ks. kohta 5.1). Myös syvien toisen asteen palovammojen kohdalla on huolellisesti harkittava pysyvien ihosiirteiden (esim. autograftien) asettamista niiden päälle pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Kuten haavan pohja kirurgisen puhdistuksen jälkeen, käsitelty alue on peitettävä välittömästi väliaikaisella tai pysyvällä ihon korvikkeella tai sidoksella kuivumisen ja/tai pseudokarstan muodostumisen ja/tai infektion ehkäisemiseksi. Kun entsyymaattisesti puhdistettu alue peitetään tuoreeltaan pysyvällä ihosiirteellä (kuten autograftilla) tai väliaikaisella ihon korvikkeella (kuten allograftilla), käsitelty haavan pohja on siistittävä huolellisesti esimerkiksi harjaamalla tai kaapimalla, jotta sidos kiinnittyy siihen.

Koagulopatia

Bromelaiinin oraalisen käytön jälkeen havaittuina mahdollisina vaikutuksina on kirjallisuudessa raportoitu verihituleiden aggregaation ja plasman fibrinogeenipitoisuuksien vähenemistä ja partiaalisten tromboplastiini- ja protrombiiniaikojen kohtalaista pidentymistä. *In vitro*- ja eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että bromelaiini voi myös lisätä fibrinolyysiä. Tämän lääkevalmisteen kliinisen kehityksen aikana käsitellyllä alueella ei havaittu merkkejä lisääntyneestä verenvuototaipumuksesta tai verenvuodosta.

Hoitoa ei pidä käyttää potilailla, joilla on hallitsemattomia hyytymishäiriöitä. Sitä on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat antikoagulantteja tai muita veren hyytymiseen vaikuttavia lääkevalmisteita, sekä potilailla, joilla on alhainen trombosyttimäärä ja muista syistä (esim. maha- tai pohjukais-suolen haavat ja sepsis) johtuva lisääntynyt verenvuodon riski. Potilaita on tarkkailtava mahdollisten hyytymishäiriöiden ja verenvuodon merkkien varalta.

Kliininen tarkkailu

Palovammapotilaiden tavanomaisen tarkkailun (esim. vitaalimerkit, veritilavuuden sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt, täydellinen verenkuvasta sekä seerumin albumiinin ja maksaentsyymien pitoisuus) lisäksi tämän lääkehoidon yhteydessä on tarkkailtava seuraavia seikkoja:

- kehon lämpötilan nousu
- paikallisten ja systeemisten tulehdus- ja infektioprosessien merkit
- tilat, jotka voivat edetä nopeammin tai pahentua ennalta ehkäisevän kipulääkityksen vaikutuksesta (kuten mahalaukun laajentuma, pahoinvointi ja äkillisen oksentelun riski sekä ummetus) tai profylaktisen antibioottilääkityksen vaikutuksesta (esim. ripuli)
- paikallisten tai systeemisten allergisten reaktioiden merkit
- mahdolliset vaikutukset hemostaasiin (ks. yllä).

Paikallisesti käytettyjen antibakteeristen lääkevalmisteiden poistaminen ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä

Kaikki paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet on poistettava ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä. Alueelle jääneet antibakteeriset lääkevalmisteet voivat vähentää tämän lääkevalmisteen aktiiviteettia ja heikentää sen tehoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkevalmisteet

Bromelaiinin oraalisen käytön jälkeen havaittuina mahdollisina vaikutuksina on raportoitu verihituleiden aggregaation ja plasman fibrinogeenipitoisuuden vähenemistä ja osittain trombotoplastiini- ja protrombiiniainekojen kohtalaista pidentymistä. *In vitro*- ja eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että bromelaiini voi myös lisätä fibrinolyysia. Tämän vuoksi varovaisuus ja potilaiden tarkkailu on tarpeen, jos potilaille määrätään samanaikaisesti veren hyytymiseen vaikuttavia lääkevalmisteita (ks. myös kohta 4.4).

CYP 2C8:n ja CYP 2C9:n substraatit

Imeytynyt lääkevalmiste on sytokromi P450-2C8:n (CYP 2C8:n) ja P450-2C9:n (CYP2C9) estäjä. Tämä on huomioitava, jos tätä lääkevalmistetta käytetään potilaille, jotka saavat CYP 2C8:n substraatteja (joita ovat esimerkiksi amiodaroni, amodiakiini, klorokiini, fluvastatiini, paklitakseli, pioglitatsoni, repaglinidi, rosiglitatsoni, sorafenibi ja torasemidi) ja CYP 2C9:n substraatteja (joita ovat esimerkiksi ibuprofeeni, tolbutamidi, glipitsidi, selekoksibi, varfariini ja fenytoiini).

Paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet

Paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet (esim. hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi) saattavat heikentää tämän lääkevalmisteen tehoa (ks. kohta 4.4).

Fluorourasiili ja vinkristiini

Bromelaiini saattaa voimistaa fluorourasiilin ja vinkristiinin vaikutuksia. Potilaita on tarkkailtava lisääntyneen myrkyllisyyden varalta.

ACE:n estäjät

Bromelaiini saattaa voimistaa ACE:n estäjien hypotensiivista vaikutusta aiheuttaen odotettua suurempaa verenpaineen alenemista. Verenpainetta on tarkkailtava ACE:n estäjiä saavilla potilailla.

Bentsodiatsepiinit, barbituraatit, narkoottiset aineet ja masennuslääkkeet

Bromelaiini saattaa lisätä joidenkin lääkevalmisteiden (kuten bentsodiatsepiinien, barbituraattien, narkoottisten aineiden ja masennuslääkkeiden) aiheuttamaa väsymystä. Tämä on otettava huomioon näiden valmisteiden annostelussa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja bromelaiinilla rikastetun proteolyyttisten entsyymien konsentraatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita, joiden perusteella voitaisiin kunnolla arvioida tämän lääkevalmisteen mahdollista vaikutusta alkion/sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Koska tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole vielä varmistettu, sen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava vähintään 4 vuorokauden ajaksi NexoBrid-valmisteen käytön aloituksesta.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia tämän lääkevalmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ohimenevä pyreksia/hypertermia ja paikallinen kipu (ilmaantuvuus 15,2 % ja 4,0 %).

Haittavaikutusluettelo taulukon muodossa

Jäljempänä käytetyt yleisyysluokat ovat seuraavat:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Alla mainittujen haittavaikutusten yleisyysluokat koskevat tämän lääkevalmisteen käyttöä karstan poistamiseen syvistä toisen tai kolmannen asteen palovammoista hoito-ohjelmassa, johon kuuluu paikallinen profylaktinen bakteerilääkitys, suositeltava kipulääkitys ja haava-alueen peittäminen

valmisteen levityksen jälkeen 4 tunniksi okklusiosidoksella NexoBrid-valmisteen kosketuksen aikaansaamiseksi haavan kanssa.

Infektiot

Yleinen: Haavainfektio*

Immuunijärjestelmän häiriöt

Yleinen: Ei-vakavat allergiset reaktiot, kuten ihottuma^a

Tuntematon: Vakavat allergiset reaktiot mukaan lukien anafylaksia^a

Sydän

Yleinen: Takykardia*

Iho ja ihonalaisen kudoksen häiriöt

Yleinen: Haavakomplikaatio*

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pyreksia/hypertermia*

Yleinen: Paikallinen kipu*

* Ks. Haittavaikutusten kuvauksia alla.

^a Ks. kohta 4.4.

Haittavaikutusten kuvauksia

Pyreksia/hypertermia

Poolatuissa tutkimuksissa MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02, joissa käsiteltävä alue kasteltiin antibakteerisesti tavanomaisen käytännön mukaan ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä ja sen jälkeen (ks. kohta 4.2), pyreksiaa tai hypertermiaa raportoitiin 15,2 %:lla hoitoa saaneista potilaista ja 11,3 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista verrokipotilaista. Varhaisissa tutkimuksissa, joissa ei käytetty antibakteerista kastelua (tutkimukset MW2001-10-03 ja MW2002-04-01), raportoitiin pyreksiaa tai hypertermiaa 35,1 %:lla NexoBrid-valmisteella hoidetuista potilaista verrattuna tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän 8,6 %:iin.

Paikallinen kipu

Poolatuissa tutkimuksissa MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02, joissa lääkevalmisteen käyttöön sisältyi suositeltu ennalta ehkäisevä kipulääkitys palovammapotilaiden laaja-alaista sidosten vaihtoa koskevan yleisen käytännön mukaan (ks. kohta 4.2), kipua raportoitiin 4,0 %:lla lääkehoitoa saaneista potilaista ja 3,8 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista verrokipotilaista.

Varhaisissa tutkimuksissa, joissa kipulääkitystä annettiin lääkevalmisteella hoidetuilla potilaille pyyntöperiaatteella, kipua raportoitiin 23,4 %:lla lääkevalmisteella hoidetuista potilaista ja 5,7 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista potilaista.

Haavainfektiot

Poolatuissa tutkimuksissa, joissa käsiteltävä alue kasteltiin antibakteerisesti tavanomaisen käytännön mukaan ennen lääkevalmisteen käyttöä ja sen jälkeen (tutkimukset MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02), haavainfektioiden ilmaantuvuus oli 5,4 % lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä ja 8,1 % tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä.

Poolatuissa tutkimuksissa, jotka tehtiin ennen käsiteltävän alueen antibakteerista kastelua tavanomaisen käytännön mukaan (tutkimukset MW2001-10-03 ja MW2002-04-01) haavainfektioiden ilmaantuvuus oli 7,8 % lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä ja 0 % tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä.

Haavakomplikaatiot

Raportoituja haavakomplikaatioita ovat: haavan syveneminen, haavan kuivuminen, haavan uudelleenaukeneminen, siirteen menetys / siirteen toimintahäiriö ja paikallinen intradermaalinen hematooma.

Poolatuissa vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksissa (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02), joihin osallistui 300 NexoBrid-hoitoa saanutta potilasta ja 195 tavanomaista hoitoa saanutta potilaista, raportoitiin seuraavat ilmaantuvuudet: haavakomplikaatioita esiintyi 3 %:lla NexoBrid-hoitoa saaneista potilaista ja 1,5 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista potilaista, ihosiirteen menetystä/toimintahäiriötä esiintyi 3 %:lla NexoBrid-hoitoa saaneista potilaista ja 2,5 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista potilaista, haavan hajoamista esiintyi 1 %:lla sekä NexoBrid-hoitoa että tavanomaista hoitoa saaneista potilaista, ja paikallista intradermaalista hematoomaa esiintyi 0,7 %:lla NexoBrid-hoitoa saaneista potilaista eikä yhdelläkään tavanomaista hoitoa saaneista potilaista

Takykardia

Poolatuissa vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksissa (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02) 2,7 %:lla potilaista esiintyi takykardiaa, johon liittyi ajallinen yhteys NexoBrid-hoitoon. Myös muut mahdolliset takykardian aiheuttajat (esim. palovammojen yleistila, kivuliaat toimenpiteet, kuume ja elimistön kuivuminen) tulee ottaa huomioon.

Pediatriset potilaat

Käytöstä pediatrisilla potilailla on vain vähän turvallisuustietoja. Näiden tietojen perusteella oletetaan, että yleinen turvallisuusprofiili oli 4-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla sekä nuorilla samanlainen kuin aikuisilla. Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kun syviä toisen ja/tai kolmannen asteen palovammoja saaneita potilaita hoidettiin bromelaiinilla rikastetulla proteolyyttisten entsyymien konsentraatilla kliinisen tutkimuksen yhteydessä, jauheen ja geelin suhde 1:5 (0,16 g per yksi gramma sekoitettua geeliä) ei eronnut turvallisuudeltaan merkittävästi jauheen ja geelin suhteesta 1:10 (0,09 g per yksi gramma sekoitettua geeliä).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Valmisteet haavojen ja haavaumien hoitoon, proteolyyttiset entsyymit; ATC-koodi: D03BA03.

Vaikutusmekanismi

Tämän lääkevalmisteen entsyymiseos liuottaa palohaavaan muodostunutta karstaa. Tämän vaikutuksen aikaan saavia osatekijöitä ei tunneta. Valmisteen tärkein aineosa on kasvin varresta saatava bromelaiini.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisen kehityksen aikana kaikkiaan 467 potilasta hoidettiin bromelaiinilla rikastetulla proteolyyttisten entsyymien konsentraatilla.

DETECT-tutkimus (MW2010-03-02) (vaihe 3b)

Kyseessä oli monikansallinen, arvioijan suhteen sokkoutettu, satunnaistettu, kontrolloitu, kolmella hoitoryhmällä tehtävä monikeskustutkimus, jonka tavoitteena oli osoittaa tämän lääkehoidon paremmuus geelivehikkelillä (lumelääkkeellä) toteutettavaan vertailuhoitoon ja tavanomaiseen hoitoon nähden. Tämä tutkimus tehtiin aikuisille sairaalapotilaille, joilla oli lämmön aiheuttamia syviä toisen ja/tai kolmannen asteen palovammoja, laajuudeltaan >3 % kehon kokonaispinta-alasta, yhteensä kuitenkin enintään 30 % kehon kokonaispinta-alasta. Kohdehaavojen keskimääräinen prosenttiosuus kehon kokonaispinta-alasta oli noin 6 %.

Analyysit suunniteltiin tehtäviksi vaiheittain: ensimmäinen analyysi tehtiin akuutin vaiheen (lähtötilanteesta siihen, että viimeisen potilaan haavojen täydellisestä sulkeutumisesta oli kulunut 3 kuukautta) lopussa, ja toinen analyysi tehtiin sen jälkeen, kun viimeinen potilas oli käynyt 12 kuukauden seurantakäynnillä.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 175 tutkittavaa (hoitoaikeen mukainen kohortti) suhteessa 3:3:1 (lääkevalmiste:tavanomainen hoito:geelivehikkeli), ja hoitoa annettiin 169 tutkittavalle. Tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän potilaille annettiin tavanomaista kirurgista ja/tai ei-kirurgista hoitoa tutkijoiden harkinnan mukaan.

Tutkittavien demografiset tiedot ja haavojen ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat yleisesti ottaen samankaltaisia eri tutkimusryhmissä. Tutkittavien ikä oli tätä lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä 18-75 vuotta, tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 18-72 vuotta ja geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä 18-70 vuotta. Tutkimuksessa oli mukana kuusitoista ≥ 65 -vuotiasta potilasta (9,1 %). Näistä potilaista seitsemän (7) (9,3 %) oli lääkeryhmässä, viisi (6,7 %) tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä ja neljä (16 %) geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä. Kaikissa kolmessa ryhmässä tutkittavien keskimääräinen ikä oli 41 vuotta, ja miehiä oli lääkeryhmässä 65 %, tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 79 % ja geelivehikkeliä (lumelääkettä) saaneessa ryhmässä 60 %. Kohdehaava oli palovamma-alue, jota hoidettiin (karsta poistettiin) NexoBrid-valmisteella, tavanomaisella standardihoidolla tai geelivehikkelillä. Potilaiden kohdehaavojen keskimääräinen prosenttiosuus kehon kokonaispinta-alasta oli lääkehoitoryhmässä 6,28 %, tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 5,91 % ja geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä 6,53 % (kohdehaavojen keskimääräinen lukumäärä tutkittavaa kohden oli 1,7).

Ensisijainen päätetapahtuma oli karstan täydellisen (>95 %) poiston yleisyys geelivehikkeliin verrattuna. Toissijaisia päätetapahtumia olivat karstan täydelliseen poistoon kulunut aika, kirurgisen hoidon tarpeen väheneminen ja puhdistukseen liittyvä verenhukka tavanomaiseen hoitoon verrattuna. Turvallisuuden päätetapahtumina analysoitiin haavan täydelliseen sulkeutumiseen kulunut aika, pitkän aikavälin kosmeettinen tulos ja toiminnalliset mittarit muokatulla Vancouverin arpiasteikolla (MVSS) 12 kuukauden seurantajakson jälkeen.

Karstan täydellisen poiston yleisyys DETECT-tutkimuksessa

	NexoBrid (KP/N)	Geelivehikkeli (KP/N)	P-arvo
Karstan täydellisen poiston yleisyys	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p<0,0001

KP = Karstan poisto

Tavanomaiseen hoitoon verrattuna lääkevalmiste vähensi merkitsevästi kirurgisen karstan poiston (tangentialinen/lievä/avulsio/Versajet ja/tai dermabraasio-eksisio) yleisyyttä, karstan täydelliseen poistoon kulunutta aikaa ja karstan poistoon liittyvää todellista verenhukkaa alla kuvatulla tavalla. Karstan poiston tehokkuuden todettiin olevan samaa luokkaa iäkkäillä potilailla.

Kirurgisen karstan poiston yleisyys, karstan täydelliseen poistoon kulunut aika ja verenhukka DETECT-tutkimuksessa

	NexoBrid (N = 75)	Tavanomainen hoito (N = 75)	P-arvo
Kirurgisen eksision yleisyys (tutkittavien lukumäärä)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p<0,0001
Karstan täydelliseen poistoon kuluneen ajan mediaani	1,0 vrk	3,8 vrk	p<0,0001
Karstan poistoon liittyvä verenhukka ^a	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml	p<0,0001

^a Todellinen verenhukka laskettuna menetelmällä, joka on kuvattu teoksessa McCullough 2004:

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

EBV= Arvioitu veritilavuus on oletusarvoisesti 70 cm³/painokilo (kg); (Hb_{before}- Hb_{after}) = Hb-arvon muutos karstanpoistoprosessin aikana; V_{WB}= Karstanpoistoprosessin aikana siirretyn kokoveren tilavuus [ml]; V_{PC}= Karstanpoistoprosessin aikana siirrettyjen pakattujen punasolujen tilavuus [ml].

Pitkän aikavälin tiedot (12 kuukautta)

Vaiheen 3 tutkimukseen (DETECT) sisältyi pitkäkestoinen seuranta kosmeettisen tuloksen ja toimintakyvyn arviointia varten. 12 kuukauden kohdalla muokatulla Vancouverin arpiasteikolla (MVSS) tehty arprien arviointi osoitti, että lääkeryhmän, tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän ja geelivehikkeliä saaneen ryhmän tulokset olivat samankaltaisia, sillä keskimääräiset pisteet olivat 3,70, 5,08 ja 5,63. Tilastolliset analyysit osoittivat, että lääkehoito ei ollut tavanomaista hoitoa huonompi (ennalta määritetty vertailukelpoisuuden marginaali 1,9 pistettä) (p<0,0027).

12 kuukauden kohdalla tehtyjen toimintakyky- ja elämänlaatumittausten tulokset olivat samankaltaisia eri hoitoryhmissä. Alaraajojen toimintakykyasteikon (LEFS) keskimääräiset pisteet olivat samaa luokkaa lääkeryhmässä ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (ja hieman pienemmät geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä). Keskimääräiset QuickDASH-pisteet olivat samaa luokkaa tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä ja geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä ja hieman pienemmät lääkeryhmässä. Liikelaajuuden (ROM) arviointien tulokset olivat samaa luokkaa lääkeryhmässä ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, ja suuremmalla prosenttiosuudella geelivehikkeliä saaneen ryhmän potilaista esiintyi liikelaajuuspisteiden poikkeavuuksia. Pitkän aikavälin elämänlaatu, jota mitattiin EQ-5D-VAS (visuaalinen analogiasteikko) -mittarilla ja erityisesti palovammoihin liittyvällä suppealla terveystasteikolla (BSHS-B), oli samankaltainen kaikissa hoitoryhmissä.

Sydänturvallisuus

Sydänturvallisuutta selvittäneessä osatutkimuksessa jopa 150 potilaan EKG-käyristä arvioitiin tämän lääkevalmisteen mahdollisia vaikutuksia EKG-parametreihin. Tutkimuksessa tällä lääkehoidolla ei todettu mitään selkeitä vaikutuksia syketiheyteen, PR-väliin, QRS-aikaan (sydämen depolarisaatioon) tai sydämen repolarisaatioon (QTc). Mitään huolestuttavia uusia kliinisesti merkittäviä morfologisia EKG-muutoksia ei todettu.

Tutkimus MW2004-02-11 (vaihe 3)

Kyseessä oli satunnaistettu, monikansallinen, avoin, konfirmatorinen vaiheen III monikeskustutkimus, jossa arvioitiin tätä lääkevalmistetta tavanomaiseen hoitoon verrattuna. Tämä tutkimus tehtiin sairaalapotilaille, joilla oli lämmön aiheuttamia syviä toisen ja/tai kolmannen asteen palovammoja, laajuudeltaan 5-30 % kehon kokonaispinta-alasta, yhteensä kuitenkin enintään 30 % kehon kokonaispinta-alasta. Hoidettujen kohdehaavojen keskimääräinen prosenttiosuus kehon kokonaispinta-alasta oli tätä lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä 5,1 ± 3,5 ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 5,2 ± 3,4.

Tavanomaisessa hoidossa tehtiin primaarinen kirurginen eksisio ja/tai muu kuin kirurginen puhdistus käyttäen paikallisia lääkevalmisteita karstan maseraation ja autolyysin aikaan saamiseksi kunkin tutkimuspaikan tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Tällä lääkevalmisteella hoidetussa ryhmässä potilaiden ikä oli 4,4-55,7 vuotta. Tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä potilaiden ikä oli 5,1-55,7 vuotta.

Karstan poiston tehokkuutta arvioitiin määrittämällä vielä uutta poistoa eksision tai dermabraasion avulla vaativan haava-alueen prosentuaalinen osuus, sekä sellaista kirurgista poistoa vaativien haavojen prosentuaalinen osuus.

Karstan poistoajankohdan vaikutusta arvioitiin potilailla, joiden karstan poisto onnistui (yhteensä vähintään 90 % potilaan kaikkien palohaavojen karstasta saatiin poistettua), määrittämällä aika vamman syntymisestä ja tietoisesta suostumuksesta onnistuneeseen poistoon.

Tehokkuusanalyysin yhdistetyt päätetapahtumat olivat:

- sellaisten toisen asteen palohaavojen prosentuaalinen osuus, jotka vaativat uutta poistoa eksision tai dermabraasion avulla, sekä
- autograftilla peitettyjen toisen asteen palohaavojen prosentuaalinen osuus.

Toista yhdistettyä päätetapahtumaa voidaan tutkia vain syvissä toisen asteen vammoissa, ei kolmannen asteen vammoissa, koska kolmannen asteen palovammat edellyttävät aina siirteen käyttöä.

Seuraavassa on yhteenveto tämän tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista kaikissa ikäryhmissä yhteensä sekä lasten ja nuorten alaryhmässä.

	NexoBrid	Tavanomainen hoito	p-arvo
Syvät toisen asteen vammat, jotka edellyttivät eksisiota/dermabraasiota (leikkausta)			
Haavojen lukumäärä	106	88	
Leikkausta edellyttäneiden haavojen osuus (%)	15,1 %	62,5 %	<0,0001
Eksidoidun tai hiotun haava-alueen osuus ¹ (%; keskiarvo ± keskihajonta)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Autograftilla peitettyt toisen asteen vammat*			
Haavojen lukumäärä	106	88	
Autograftilla peitettyjen haavojen osuus (%)	17,9 %	34,1 %	0,0099
Autograftilla peitetyn haava-alueen osuus (%; keskiarvo ± keskihajonta)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
Syvät toisen asteen vammat, jotka edellyttivät eksisiota/dermabraasiota (leikkausta)			
Haavojen lukumäärä	163	170	
Leikkausta edellyttäneiden haavojen osuus (%)	24,5 %	70,0 %	<0,0001
Eksidoidun tai hiotun haava-alueen osuus ¹ (%; keskiarvo ± keskihajonta)	13,1 % ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Aika haavojen täydelliseen sulkeutumiseen (aika tietoisesta suostumuksesta**)			
Potilaiden lukumäärä ²	70	78	
Vuorokautta viimeisen haavan sulkeutumiseen (keskiarvo ± keskihajonta)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Aika onnistuneeseen karstan poistoon			
Potilaiden lukumäärä	67	73	

Vuorokautta (%; keskiarvo ± keskihajonta) vammaan syntymisestä	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Vuorokautta (%; keskiarvo ± keskihajonta) suostumuksesta	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Potilaat, joiden karstan poiston ei raportoitu onnistuneen	7	8	

¹ Mittaus suoritettiin ensimmäisellä kerralla, jos leikkauksia tehtiin enemmän kuin yksi.

² Kaikki satunnaistetut potilaat, joiden haavojen täydellisen sulkeutumisen päivämäärä oli saatavissa.

*Tätä päätetapahtumaa voidaan tutkia vain syvässä toisen asteen vammoissa, ei kolmannen asteen vammoissa, koska kolmannen asteen palovammat edellyttävät aina siirteen käyttöä.

** Tietoinen suostumusasiakirja

Pitkän aikavälin tiedot

Ei-interventionaalisessa, arvioijan suhteen sokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (MW2012-01-02) arvioitiin pitkän aikavälin arpeutumista ja elämänlaatua aikuisilla ja lapsilla, jotka osallistuivat tutkimukseen MW2004-11-02.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 89 tutkittavaa, joista 72 oli aikuisia (>18-vuotiaita) ja 17 pediatria tutkittavia. Lähtötilanteen ominaispiirteiden vertailu sellaisten tutkittavien välillä, jotka osallistuivat tai eivät osallistuneet tutkimukseen MW2012-01-02, osoitti, että tutkimukseen otetut henkilöt edustivat hyvin tutkimuksen MW-2004-11-02 populaatiota. MVSS-asteikolla 2-5 vuoden kohdalla tehdyt arprien arvioinnit osoittivat tutkimusryhmien hoitotulosten olevan samankaltaisia, ja keskimääräiset yleiset kokonaispisteet olivat lääkeryhmässä 3,12 ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 3,38 (p = 0,88).

Aikuisten elämänlaatua arvioitiin SF-36-kyselyn avulla. Eri parametrien keskimääräiset pistearvot olivat samankaltaiset lääkeryhmässä ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä. Fyysisen osa-alueen kokonaispisteet (51,1 ja vastaavasti 51,3) ja psyykkisen osa-alueen kokonaispisteet (51,8 ja vastaavasti 49,1) olivat samankaltaiset lääkeryhmässä ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä.

Pediatriset potilaat

Seuraavassa on yhteenveto tutkimuksen MW2004-11-02 tehoa koskevista tuloksista lasten ja nuorten alaryhmässä. Saatavissa olevat tiedot ovat vähäisiä, eikä tätä lääkevalmistetta pidä käyttää alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

	NexoBrid	Tavanomainen hoito	p-value
Syvät toisen asteen vammat, jotka edellyttivät eksisiota/dermabraasiota (leikkausta)			
Haavojen lukumäärä	23	22	
Leikkausta edellyttäneiden haavojen osuus (%)	21,7 %	68,2 %	0,0017
Eksisoidun tai hiotun haava-alueen osuus ¹ (%; keskiarvo ± keskihajonta)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
Autograftilla peitetyt toisen asteen vammat*			
Haavojen lukumäärä	23	22	
Autograftilla peitettyjen haavojen osuus (%)	21,7 %	31,8 %	0,4447
Autograftilla peitetyn haava-alueen osuus (%; keskiarvo ± keskihajonta)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
Syvät toisen ja /tai kolmannen asteen vammat, jotka edellyttivät eksisiota/dermabraasiota (leikkausta)			
Haavojen lukumäärä	29	41	
Leikkausta edellyttäneiden haavojen osuus (%)	20,7 %	78 %	<0,0001

Eksisoidun tai hiotun haava-alueen osuus ¹ (%; keskiarvo ± keskihajonta)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
Aika haavojen täydelliseen sulkeutumiseen (aika tietoisesta suostumuksesta**)			
Potilaiden lukumäärä ²	14	15	
Vuorokautta viimeisen haavan sulkeutumiseen (keskiarvo ± keskihajonta)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Aika onnistuneeseen karstan poistoon			
Potilaiden lukumäärä	14	15	
Vuorokautta (keskiarvo ± keskihajonta) vamman syntymisestä	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Vuorokautta (keskiarvo ± keskihajonta) suostumuksesta	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Potilaat, joiden karstan poiston ei raportoitu onnistuneen	0	1	

¹ Mittaus suoritettiin ensimmäisellä kerralla, jos leikkauksia tehtiin enemmän kuin yksi.

² Kaikki satunnaistetut potilaat, joiden haavojen täydellisen sulkeutumisen päivämäärä oli saatavissa.

*Tätä päätetapahtumaa voidaan tutkia vain syvissä toisen asteen vammoissa, ei kolmannen asteen vammoissa, koska kolmannen asteen palovammat edellyttävät aina siirteen käyttöä

** Tietoinen suostumusasiakirja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tämän lääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien kehon ulkoisen pinnan palovammojen hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Poolatut vaiheen 3 tutkimukset (tutkimukset MW2010-03-02 ja MW2004-02-11)

Haavojen sulkeutumista koskevien tietojen analyysi

DETECT-tutkimuksessa (MW2010-03-02) mitattu haavojen täydelliseen sulkeutumiseen kulunut aika oli lääkeryhmässä 29,35 päivää [keskihajonta 19,33] ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 27,77 päivää [keskihajonta 19,83] (arvioitu mediaaniaika: 27 päivää lääkeryhmässä ja 28 päivää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä). NexoBrid-hoitoryhmän vertailukelpoisuus (vertailukelpoisuuden marginaali 7 päivää) tavanomaiseen hoitoon nähden vahvistettiin (p = 0,0003). Molemmista vaiheen 3 tutkimuksista saadut yhdistetyt tulokset haavojen sulkeutumisesta tukivat oletusta, että lääkehoito ei ollut tavanomaista hoitoa huonompi 7 päivän vertailukelpoisuusmarginaalin perusteella. DETECT-tutkimuksen ja tutkimuksen MW2004-02-11 poolattujen tietojen perusteella haavojen täydelliseen sulkeutumiseen kulunut aika oli hieman pidempi lääkeryhmässä kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, kun laskelmat tehtiin todellisten tietojen perusteella (keskiarvo 31,7 päivää lääkeryhmässä ja 29,8 päivää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä) tai arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä (mediaani 30,0 päivää vs. 25,0 päivää). Haavojen täydelliseen sulkeutumiseen kulunut aika oli tätä lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä alle 7 päivää pidempi kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (vertailukelpoisuuden p = 0,0006).

Vakavat haittatapahtumat

Vaiheen 3 tutkimusten (MW2010-03-02 ja MW2004-02-11) poolattu analyysi osoitti, että niiden potilaiden prosentiosuudet, joilla esiintyi vaikeita hoidon aikana ilmaantuneita haittatapahtumia, olivat samankaltaiset (< 2 %:n ero) lääkeryhmässä (8,5 %; 15/177) ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (6,7 %; 10/149).

Infektioiden ryhmään luokiteltavia vakavia hoidon aikana ilmaantuneita haittatapahtumia raportoitiin yleisimmin sekä lääkeryhmässä (2,8 %) että tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (2,7 %).

Vain 2 tapahtumaa todettiin usemmalla kuin yhdellä potilaalla (sepsis todettiin 3 potilaalla lääkeryhmässä ja 1 potilaalla tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, haavan bakteeri-infektio todettiin 2 potilaalla lääkeryhmässä, ja haavainfektio todettiin 1 potilaalla tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä).

Sepsikseen ja bakteremiaan liittyviä haittatapahtumia (vakavia ja ei-vakavia) raportoitiin suurin piirtein yhtä paljon lääkeryhmässä (2,8 %) ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (2 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eksploratiivisia farmakokineettisiä analyysejä tehtiin samalla bioanalyttisellä menetelmällä NexoBrid-hoitoa saaneen ryhmän osajoukolle, jonka potilaat osallistuivat tutkimuksiin MW2008-09-03 ja MW2010-03-02 (DETECT). Analyyseissä tutkittiin seerumin NexoBrid-pitoisuuksia aikatietoihin ja hoitokertoihin nähden.

Tämän lääkevalmisteen paikallisen annostelun jälkeen kaikkien potilaiden seerumissa havaittiin näyttöä systeemisestä altistuksesta. Yleisesti ottaen se näyttää imeytyvän nopeasti, ja T_{max} -arvon mediaani on 4,0 tuntia (hoitokerran kesto). NexoBrid-altistuksen yhteydessä seerumissa todettiin mitattavissa olevia pitoisuuksia 48 tunnin ajan lääkkeen antamisen jälkeen. Arvioinneissa suurimmalla osalla potilaista ei ollut mitattavissa olevia pitoisuuksia 72 tunnin jälkeen.

Altistustulokset tutkimuksista MW2008-09-03 ja MW2010-03-02 esitetään alla olevassa taulukossa. Kaikilta potilailta ei mitattu arvoja 4 tunnin jälkeen, joten joidenkin potilaiden AUC_{last} -arvot kattavat vain 4 tunnin altistuksen, kun joiltakin potilailta saatiin tietoja 48 tunnin ajalta.

Molemmissa farmakokineettisissä tutkimuksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio seerumin C_{max} - ja AUC_{0-4} -arvojen sekä annoksen tai kehon kokonaispinta-alaan suhteutetun prosenttiosuuden välillä, mikä viittaa siihen, että altistuksen suurentuminen saattaa riippua annoksesta/hoitoalueesta. Lääkevalmisteella hoidetun haavan syvyydellä oli vain vähäinen vaikutus systeemiseen altistukseen.

Yhteenveto kaikilta potilailta mitatuista farmakokineettisistä parametreista* tutkimuksissa MW2008-09-03 ja MW2010-03-02

Tutkimuksen tunniste	N	T_{max} Mediaani (vaihteluväli) (h)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/annos$ (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/annos$ (h*ng/ml/g)	AUC_{last} (h*ng/ml)	$AUC_{last}/annos$ (h*ng/ml/g)
Tutkimus MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50-4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1 930 ± 648 ^a	103 ± 48,8 ^a	2 760 ± 2 870	149 ± 147
Tutkimus MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50-12)	200 ± 184 (Min. = 30,7) (Maks. = 830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

*Arvot on raportoitu keskiarvoina ± keskihajonta lukuun ottamatta T_{max} -arvoa, joka on raportoitu mediaanina (min.–maks.).

AUC_{last} = käyrän alle jäävä pinta-ala viimeiseen mitattavissa olevaan aikapisteeseen asti, AUC_{0-4} = pitoisuus-pinta-alakäyrän alle jäävä alue nollapisteestä 4 h aikapisteeseen asti, C_{max} = suurin havaittu pitoisuus, T_{max} = aikapiste, jossa suurin pitoisuus havaittiin.

Jakautuminen

Kirjallisuusraportin mukaan noin 50 % plasman bromelaiinista sitoutuu ihmisen plasman antiproteinaaseihin, α_2 -makroglobuliiniin ja α_1 -antikymotrypsiiniin.

Eliminaatio

Keskimääräiset eliminaation puoliintumisajat vaihtelivat 12 tunnista 17 tuntiin, mikä osoittaa, että tämän lääkevalmisteen pitoisuus seerumissa on pienentynyt 72 tunnin kuluttua hoidosta.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisia parametreja ja imeytymisen laajuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty lapsille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tämä lääkevalmiste ei aiheuttanut merkittävää ärsytystä, kun sitä käytettiin minisian ehjälle iholle, mutta se aiheutti vaikeaa ärsytystä ja kipua, kun sitä käytettiin vaurioituneelle (hiotulle) iholle.

Yhden laskimoinfuusion aikana minisialle annettu NexoBrid-jauheesta valmistettu liuos siedettiin hyvin aina annokseen 12 mg/kg asti (pitoisuudet plasmassa olivat 2,5-kertaisia ihmisen plasman pitoisuuksiin nähden kun kliininen ohjeellinen annos oli käytetty 15 %:lle kehon kokonaispinta-alasta), mutta suuremmat annokset olivat selvästi toksisia ja aiheuttivat verenvuotoa useissa kudoksissa. Minisialle kolmen päivän välein injektiona laskimoon annetut annokset, enintään 12 mg/kg, olivat hyvin siedettyjä kolmen ensimmäisen injektioon osalta, mutta niiden jälkeen annettujen kolmen viimeisen injektioon jälkeen havaittiin kliinisiä merkkejä vaikeasta toksisuudesta (esimerkiksi verenvuotoja useissa elimissä). Tällaisia vaikutuksia oli havaittavissa vielä 2 viikon toipumisjakson jälkeen.

Rotille ja kaneille tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä koskevissa kokeissa laskimoon annetulla tällä lääkevalmisteella ei todettu epäsuoraa tai suoraa toksista vaikutusta kehittyvään alkioon/sikiöön. Eموjen altistus oli kuitenkin huomattavasti vähäisempää kuin suurimmat raportoidut kliiniset annostukset (10-500 kertaa pienempi kuin ihmisen AUC, 3-50 kertaa pienempi kuin ihmisen C_{max}). Koska emät ja isät sietivät tätä lääkevalmistetta huonosti, näillä kokeilla ei katsota olevan merkitystä arvioitaessa riskiä ihmisille. NexoBrid-Lääkevalmisteella ei todettu geenitoksisuutta tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe

Ammoniumsulfaatti
Etikkahappo

Geeli

Karbomeeri 980
Vedetön dinatriumfosfaatti
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologisista syistä ja koska valmisteen entsyymaattinen aktiivisuus vähenee jatkuvasti sekoittamisen jälkeen, käyttökuuntoon saatettu valmiste on käytettävä heti (15 minuutin kuluessa).

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).

Säilytä valmiste pystyasennossa, jotta geeli pysyy pullon pohjalla. Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2 g jauhetta (tyypin II lasista valmistetussa) pullossa, joka on suljettu kumista (bromobutyylä) valmistetulla tulpalla ja suojattu korkilla (alumiinia), ja 20 g geeliä (borosilikaatista valmistetussa, lasityyppi I) pullossa, joka on suljettu kumista valmistetulla tulpalla ja suojattu kierrekorkilla (polypropeenista valmistettu turvakierrekorkki).

Pakkaus, joka sisältää yhden pullon jauhetta ja yhden geelipullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Työperäisen bromelaiinialistuksen on raportoitu aiheuttaneen herkistymistä. Herkistyminen on voinut johtua bromelaiinijauheen hengittämisestä. Bromelaiinin aiheuttamia allergisia reaktioita ovat esimerkiksi anafylaktiset reaktiot ja muut välittömät reaktiot, joiden ilmenemismuotoja ovat esimerkiksi bronkospasmi, angioedeema, urtikaria sekä limakalvo- ja gastrointestinaaliset reaktiot. Kun tämä lääkejauhe sekoitetaan geeliin, sen käsittelyssä on noudatettava asianmukaisia menettelyjä ja käytettävä suojakäsineitä, suojavaatteita, suojalaseja ja kirurgista maskia (ks. kohta 4.4). Jauhetta ei saa vetää henkeen, ks. kohta 4.2.

Valmisteen tahatonta joutumista silmiin on vältettävä. Jos valmistetta pääsee silmiin, niitä on huuhdeltava runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Jos tätä lääkevalmistetta joutuu iholle, se on huuhdeltava pois vedellä.

Geelin valmistaminen (jauheen sekoittaminen geeliin)

- Jauhe ja -geeli ovat steriilejä. Aseptista menetelmää on käytettävä, kun jauhe sekoitetaan geeliin.
- Jauheen sisältävä pullo on avattava repäisemällä alumiinikorkki varovasti irti ja poistamalla kumitulppa.
- Geelipulloa avattaessa on tarkistettava, että turvarengas irtoaa pullon korkista. Jos turvarengas oli jo valmiiksi irti korkista ennen sen avaamista, geelipullo on heitettävä pois ja otettava käyttöön uusi geelipullo.
- Jauhe siirretään sille tarkoitettuun geelipulloon
- Jauhetta ja -geeliä sekoitetaan huolellisesti, kunnes ne muodostavat yhtenäisen, vaalean keltaisenruskean tai ruskehtavan seoksen. Yleensä tämä edellyttää, että jauhetta ja -geeliä sekoitetaan 1-2 minuutin ajan.
- Geeli pitää valmistaa potilaan vuoteen vierellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/803/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. elokuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NexoBrid 5 g jauhe ja geeli geeliä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia 5 g, mikä vastaa geeliin sekoituksen jälkeen 0,09 g/g bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia (tai 5 g / 55 g geeliä).

Valmisteen proteolyttiset entsyymit ovat *Ananas comosus* (ananas) -kasvin varresta saatavia entsyymejä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja geeli, geeliä varten

Jauhe on kellertävää tai vaalean keltaisenruskeaa. Geeli on kirkasta ja väritöntä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NexoBrid on tarkoitettu karstan poistamiseen aikuisilla, joilla on syviä toisen ja kolmannen asteen palovammoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saavat käyttää vain koulutetut hoitoalan ammattilaiset palovammoihin erikoistuneissa hoitolaitoksissa.

Annostus

5 g jauhetta 50 g:ssa geeliä käytetään palohaava-alueelle, jonka koko on 2,5 % aikuisen kehon kokonaispinta-alasta, 1,5-3 mm:n paksuisena geelikerroksena.

Geelillä käsiteltävän alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta (ks. myös kohta 4.4, Koagulopatia).

Valmisteen annetaan vaikuttaa palovammaan 4 tuntia. Tämän lääkevalmisteen käytöstä alueilla, joilla karstaa on vielä jäljellä ensimmäisen käyttökerran jälkeen, on erittäin vähän tietoa.

Toista ja myöhempää levitystä ei suositella.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoja valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Maksan vajaatoiminta

Tietoja valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Vanhukset

Kokemuksia valmisteen käytöstä iäkkäille (yli 65-vuotiaille) potilaille on vain vähän.

Pediatriset potilaat

Tämän hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Antotapa

Iholle.

Ennen käyttöä jauhe on sekoitettava geeliin siten, että saadaan tasainen geeli. Sekoitusohjeet, ks. kohta 6.6.

Sekoitettua geeliä käytetään puhtaalle, keratiinittomalle (rakkulat poistettu) ja kostealle haava-alueelle.

Pullot, geeli ja käyttökuntoon saatettu geeli on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Haavassa paikallisesti käytetyt lääkevalmisteet (kuten hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi) on poistettava ja haava on puhdistettava ennen geelin käyttöä, sillä lääkevalmisteilla saturoitunut karsta ja lääkejäämät vähentävät sen aktiviteettia ja heikentävät sen tehoa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistuksesta ennen käyttöä.

Ennen valmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Kun tämä lääkejauhe sekoitetaan geeliin, käsittelyssä on noudatettava asianmukaisia menettelyjä ja käytettävä suojakäsineitä, suojavaatteita, suojalaseja ja kirurgista maskia (ks. kohta 4.4). Valmistetta ei saa vetää henkeen, ks. kohta 6.6.

Potilaan ja haava-alueen valmisteleminen

Tällä lääkevalmisteella käsiteltävän haava-alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta (ks. myös kohta 4.4, Koagulopatia).

- Entsymaattinen puhdistus on kivulias toimenpide, joka vaatii riittävää kivunlievitystä ja/tai anestesiaa. Potilaalle on annettava ennalta ehkäisevää kipulääkitystä laaja-alaista sidosten vaihtoa koskevan yleisen käytännön mukaan ja lääkitys on aloitettava vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.
- Haava on puhdistettava huolellisesti ja keratiinikerros tai rakkulat on poistettava sen pinnalta, sillä keratiini estää karstan suoran kosketuksen geelin kanssa ja estää siten karstan poistamisen sen avulla.
- Alueelle on asetettava antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos 2 tunnin ajaksi.
- Kaikki paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet on poistettava ennen geelin käyttöä. Alueelle jääneet antibakteeriset lääkevalmisteet voivat vähentää NexoBrid-valmisteen aktiviteettia ja heikentää sen tehoa.
- Käsiteltävää karsta-aluetta ympäröivä alue on suojattava steriilillä parafiinivoiteella levittämällä voidetta muutaman senttimetrin levyiselle alueelle käsiteltävän alueen ulkopuolelle (annostelulaitteen avulla). Parafiinikerros ei saa päästä kosketuksiin käsiteltävän alueen kanssa, jotta se ei peitä karstaa ja estä sen suoraa kosketusta geelin kanssa. Jotta välttyttäisiin hiertyneen ihon mahdolliselta ärsyyntymiseltä, jonka tahaton kosketus geelin kanssa voi aiheuttaa, sekä mahdolliselta haavapohjan verenvuodolta, on akutteja haava-alueita,

kuten viiltohaavoja tai eskarotomiaviiltoja suojattava steriilillä rasvaisella voidekerroksella tai rasvaisella haavasiteellä (esim. vaseliinia sisältävä sideharso).

- Palohaavaan on suihkutettava steriiliä isotonista natriumkloridiliuosta (9 mg/ml; 0,9 %). Haava on pidettävä kosteana koko käsittelytoimenpiteen ajan.

Geelin käyttö

- Kostuta käsiteltävä alue steriilillä suolaliuoksella suihkuttamalla. Käsiteltävä alue on rajattava suojaamalla ympäröivä iho rasvaisella voiteella.
- Geeli on käytettävä 15 minuutin kuluessa sen sekoittamisesta. Valmistetta on käytettävä paikallisesti levittämällä kostutettuun palohaavaan noin 1,5-3 millimetrin paksuinen kerros.
- Tämän jälkeen haava on peitettävä steriilillä okklusiivisella kalvosidoksella, joka kiinnittyy yllä annettujen ohjeiden mukaisesti levitettyyn steriiliin suojavoiteeseen (ks. *Potilaan ja haava-alueen valmisteleminen*). Okklusiosidoksen pitää olla täynnä geeliä, ja on varmistettava erityisen huolellisesti, ettei tämän sidoksen alle jää ilmaa. Painamalla okklusiosidosta kevyesti suojavoiteen kohdalta varmistetaan okklusiosidoksen kiinnittyminen steriiliin suojavoiteeseen ja geelin kosketus koko käsiteltävän alueen kanssa.
- Sidoksella peitetyn haavan päälle on asetettava löysä, paksu ja pehmeä sidos, joka pidetään paikallaan kiinnityssidoksen avulla.
- Sidos on pidettävä paikallaan 4 tuntia.

Geelin poistaminen

- Tämän lääkevalmisteiden poistaminen on kivulias toimenpide, joka vaatii riittävästi kivunlievitystä ja/tai anestesiaa. Vähintään 15 minuuttia ennen geelin käyttöä on käytettävä sopivia kipua ennalta ehkäiseviä lääkevalmisteita.
- Kun lääkehoito on kestänyt 4 tuntia, okklusiosidos on poistettava aseptisesti.
- Suojavoide on poistettava steriilillä tylpällä välineellä (esim. kielilastaimella).
- Liuennut karsta on poistettava haavasta steriilillä tylpällä välineellä.
- Haava on pyyhittävä huolellisesti, ensin suurella steriilillä ja kuivalla harsotaitoksella tai liinalla ja sen jälkeen steriilillä harsotaitoksella tai liinalla, joka on kasteltu steriilillä isotonisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml; 0,9 %). Käsiteltyä aluetta on hangattava, kunnes näkyviin tulee vaaleanpunerva pinta, jossa on verta vuotavia kohtia, tai vaalea kudus. Hankaaminen ei poista liukenematonta kiinni jäänyttä karstaa.
- Alueelle on asetettava antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos vielä 2 tunnin ajaksi.

Haavan hoito puhdistamisen jälkeen

- Puhdistettu alue on välittömästi peitettävä väliaikaisilla tai pysyvillä ihon korvikkeilla tai sidoksilla kuivumisen ja/tai pseudokarstan muodostumisen ja/tai infektion ehkäisemiseksi.
- Ennen kuin tuoreeltaan puhdistettu alue peitetään pysyvällä ihosiirteellä tai väliaikaisella ihon korvikkeella, on käytettävä eritettä imevää, kosteasta kuivaksi muuttuvaa sidosta.
- Ennen graftien tai ensisijaisen sidoksen käyttöä on käsitelty haavan pohja siistittävä huolellisesti esimerkiksi harjaamalla tai kaapimalla, jotta sidos kiinnittyy siihen.
- Haavat, joissa on kolmannen asteen ja syvien palovammojen alueita, on peitettävä autograaftilla mahdollisimman pian valmisteella puhdistamisen jälkeen. Myös syvien toisen asteen palovammojen kohdalla on huolellisesti harkittava pysyvien ihosiirteiden (esim. autograaftien) asettamista niiden päälle pian valmisteella puhdistamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, ananakselle, papaiinille (ks. myös kohta 4.4) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyysoireet

Tämän lääkevalmiste (proteiinivalmiste) mahdollisuus herkistymisen aiheuttamiseen on otettava huomioon. Vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksiaa (ihottuma, eryteema, hypotensio, takykardia) on raportoitu hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Näissä tapauksissa syy-yhteyttä tähän lääkevalmisteeseen pidettiin mahdollisena, mutta myös mahdollinen allergia samanaikaisesti käytetyille lääkevalmisteille, kuten opioidikipuläkkeille, on otettava huomioon.

Kirjallisuudessa on raportoitu inhaloidun bromelaiinin aiheuttamia allergisia reaktioita (kuten anafylaktisia reaktioita ja muita välittömiä reaktioita, joiden ilmenemismuotoja ovat olleet esimerkiksi bronkospasmi, angioedeema, urtikaria sekä limakalvo- ja gastrointestinaaliset reaktiot).

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin ilmassa olevien hiukkasten määrää NexoBrid-geelin valmistamisen aikana, valmiste ei todettu aiheuttavan ammattivaaraa.

Lisäksi on raportoitu viivästyneitä allergisia ihoreaktioita (keiliittiä) pitempiaikaisen dermaalisen altistuksen (suuvesi) jälkeen sekä epäiltyä herkistymistä oraalisen altistuksen ja työhön liittyneen toistuvan hengitystiealtistuksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 6.6). Mahdolliset aiemmat allergiat on selvitettävä ennen valmisteiden käyttöä (ks. kohdat 4.3 ja 6.6).

Ihoaltistus

Ihoaltistuksen jälkeen tämä lääkevalmiste on huuhdeltava pois vedellä ihon herkistymisriskin pienentämiseksi (ks. kohta 6.6).

Ristiyliherkkyys

Kirjallisuudessa on raportoitu ristiyliherkkyttä bromelaiinin ja papaiinin sekä lateksin proteiinien (mitä kutsutaan lateksi-hedelmäoireyhtymäksi), mehiläisen myrkyä ja oliivipuun siitepölyn välillä.

Kivunlievitys

Entsymaattinen puhdistus on kivulias toimenpide, johon saa ryhtyä vasta kun riittävästä kivunlievityksestä ja/tai anestesiasta on huolehdittu.

Palohaavat, joiden hoitoon tätä lääkevalmistetta ei suositella

Tätä hoitoa ei suositella käytettäväksi seuraaviin:

- syvälle työntyvät palohaavat silloin kun vieraat materiaalit (esim. implantit, tahdistimet ja suntit) ja/tai vitaalit rakenteet (esim. suuret suonet, silmät) paljastuvat tai saattavat paljastua puhdistamisen aikana
- kemikaalien aiheuttamat palovammat
- radioaktiivisten ja muiden vaarallisten aineiden kontaminoimat haavat, jotta välttyttäisiin valmisteiden ennalta arvaamattomalta reagoinnilta niihin ja haitallisen aineen leviämisen riskin lisääntymiseltä
- jalkojen palohaavat diabetespotilailla ja potilailla, joilla on ahtaava verisuonisairaus
- sähkön aiheuttamat palovammat.

Palovammat, joista on vain vähän tai ei ollenkaan kokemusta

Tämän lääkevalmisteiden käytöstä perineaali- tai genitaalialueen palovammoihin ei ole kokemusta.

Käyttö potilailla, joilla kardiopulmonaarinen sairaus tai keuhkosairaus

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on kardiopulmonaarinen sairaus tai keuhkosairaus, mukaan lukien keuhkojen palovamma tai epäilty keuhkojen palovamma.

Kasvojen palohaavat

Kirjallisuudessa on raportoitu tämän lääkevalmisteen onnistuneesta käytöstä kasvojen palohaavoihin. Palovammakirurgien, joilla ei ole kokemusta tämän lääkevalmisteen käytöstä, ei pidä ryhtyä käyttämään sitä kasvojen palohaavoihin. Näillä potilailla hoitoa on käytettävä varoen.

Silmien suojaaminen

Valmisteen joutumista silmiin on vältettävä. Silmät on suojattava huolellisesti kasvojen palovammojen hoidon aikana käyttämällä rasvaista silmävoidetta, ympäröivä iho on eristettävä suojaavalla vaseliinivoiteella ja silmät on peitettävä okklusiivisella kalvolla.

Jos valmistetta pääsee silmiin, huuhtelee niitä runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Silmätutkimusta suositellaan ennen puhdistusta ja sen jälkeen.

Systeeminen imeytyminen

Bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti imeytyy palohaava-alueilta systeemisesti (ks. kohta 5.2).

Farmakokineettisiä tietoja potilaista, joilla valmistetta on käytetty yli 15 % kokoiselle alueelle kehon pinta-alasta, on vain vähän. Turvallisuussyistä (ks. myös kohta 4.4, Koagulopatia) tätä lääkevalmistetta ei pidä levittää alueelle, jonka koko on yli 15 % kehon kokonaispinta-alasta.

Haavakomplikaatioiden ehkäiseminen

Tämän lääkevalmisteen käytössä on noudatettava yleisesti hyväksytyjä palohaavojen hoidon periaatteita. Tämä merkitsee mm. haava-alueen asianmukaista peittämistä kudoksen käsittelyn jälkeen (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa haavojen, joissa oli näkyviä dermaalisia jäänteitä, annettiin parantua spontaanin epitelisoitumisen kautta. Useissa tapauksissa riittävää paranemista ei tapahtunut, jolloin myöhemmin oli suoritettava niiden peittäminen autograaftilla, mikä johti haavan sulkeutumisen viiveisiin. Tämä saattaa liittyä haavaan liittyvien komplikaatioiden lisääntyneeseen riskiin. Sen vuoksi haavat, joissa on kolmannen asteen ja syvien palovammojen alueita, jotka eivät parane spontaanin epitelisaation kautta kohtuullisessa ajassa, on peitettävä autograaftilla mahdollisimman pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen (ks. kohta 5.1). Myös syvien toisen asteen palovammojen kohdalla on huolellisesti harkittava pysyvien ihosiirteiden (esim. autograaftien) asettamista niiden päälle pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Kuten haavan pohja kirurgisen puhdistuksen jälkeen, käsitelty alue on peitettävä välittömästi väliaikaisella tai pysyvällä ihon korvikkeella tai sidoksella kuivumisen ja/tai pseudokarstan muodostumisen ja/tai infektion ehkäisemiseksi. Kun entsyymaattisesti puhdistettu alue peitetään tuoreeltaan pysyvällä ihosiirteellä (kuten autograaftilla) tai väliaikaisella ihon korvikkeella (kuten allograftilla), käsitelty haavan pohja on siistittävä huolellisesti esimerkiksi harjaamalla tai kaapimalla, jotta sidos kiinnittyy siihen.

Koagulopatia

Bromelaiinin oraalisen käytön jälkeen havaittuina mahdollisina vaikutuksina on kirjallisuudessa raportoitu verihiutaleiden aggregaation ja plasman fibrinogeenipitoisuuksien vähenemistä ja partiaalisten tromboplastiini- ja protrombiiniaikojen kohtalaista pidentymistä. *In vitro*- ja eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että bromelaiini voi myös lisätä fibrinolyysiä. Tämän lääkevalmisteen kliinisen kehityksen aikana käsitellyllä alueella ei havaittu merkkejä lisääntyneestä verenvuototaipumuksesta tai verenvuodosta.

Hoitoa ei pidä käyttää potilailla, joilla on hallitsemattomia hyytymishäiriöitä. Sitä on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat antikoagulantteja tai muita veren hyytymiseen vaikuttavia

lääkevalmisteita, sekä potilaille, joilla on alhainen trombosyyttimäärä ja muista syistä (esim. maha- tai pohjukais-suolen haavat ja sepsis) johtuva lisääntynyt verenvuodon riski. Potilaita on tarkkailtava mahdollisten hyytymishäiriöiden ja verenvuodon merkkien varalta.

Kliininen tarkkailu

Palovammapotilaiden tavanomaisen tarkkailun (esim. vitaalimerkit, veritilavuuden sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt, täydellinen verenkuvasta sekä seerumin albumiinin ja maksaentsyymien pitoisuus) lisäksi tämän lääkehoidon yhteydessä on tarkkailtava seuraavia seikkoja:

- kehon lämpötilan nousu
- paikallisten ja systeemisten tulehdus- ja infektioprosessien merkit
- tilat, jotka voivat edetä nopeammin tai pahentua ennalta ehkäisevän kipulääkityksen vaikutuksesta (kuten mahalaukun laajentuma, pahoinvointi ja äkillisen oksentelun riski sekä ummetus) tai profylaktisen antibioottilähdön vaikutuksesta (esim. ripuli)
- paikallisten tai systeemisten allergisten reaktioiden merkit
- mahdolliset vaikutukset hemostaasiin (ks. yllä).

Paikallisesti käytettyjen antibakteeristen lääkevalmisteiden poistaminen ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä

Kaikki paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet on poistettava ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä. Alueelle jääneet antibakteeriset lääkevalmisteet voivat vähentää tämän lääkevalmisteen aktiviteettia ja heikentää sen tehoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkevalmisteet

Bromelaiinin oraalisen käytön jälkeen havaittuina mahdollisina vaikutuksina on raportoitu verihitaleiden aggregaation ja plasman fibrinogeenipitoisuuden vähenemistä ja partiaalisten tromboplastiini- ja protrombiiniaikojen kohtalaista pidentymistä. *In vitro*- ja eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että bromelaiini voi myös lisätä fibrinolyysiä. Tämän vuoksi varovaisuus ja potilaiden tarkkailu on tarpeen, jos potilaille määrätään samanaikaisesti veren hyytymiseen vaikuttavia lääkevalmisteita (ks. myös kohta 4.4).

CYP 2C8:n ja CYP 2C9:n substraatit

Imeytynyt lääkevalmiste on sytokromi P450-2C8:n (CYP 2C8:n) ja P450-2C9:n (CYP2C9) estäjä. Tämä on huomioitava, jos tätä lääkevalmistetta käytetään potilaille, jotka saavat CYP 2C8:n substraatteja (joita ovat esimerkiksi amiodaroni, amodiakiini, klorokiini, fluvastatiini, paklitakseli, pioglitatsoni, repaglinidi, rosiglitatsoni, sorafenibi ja torasemidi) ja CYP 2C9:n substraatteja (joita ovat esimerkiksi ibuprofeeni, tolbutamidi, glipitsidi, selekoksibi, varfariini ja fenytoiini).

Paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet

Paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet (esim. hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi) saattavat heikentää tämän lääkevalmisteen tehoa (ks. kohta 4.4).

Fluorourasiili ja vinkristiini

Bromelaiini saattaa voimistaa fluorourasiilin ja vinkristiinin vaikutuksia. Potilaita on tarkkailtava lisääntyneen myrkyllisyyden varalta.

ACE:n estäjät

Bromelaiini saattaa voimistaa ACE:n estäjien hypotensiivista vaikutusta aiheuttaen odotettua suurempaa verenpaineen alenemista. Verenpainetta on tarkkailtava ACE:n estäjiä saavilla potilailla.

Bentsodiatsepiinit, barbituraatit, narkoottiset aineet ja masennuslääkkeet

Bromelaiini saattaa lisätä joidenkin lääkevalmisteiden (kuten bentsodiatsepiinien, barbituraattien, narkoottisten aineiden ja masennuslääkkeiden) aiheuttamaa väsymystä. Tämä on otettava huomioon näiden valmisteiden annostelussa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja bromelaiinilla rikastetun proteolyyttisten entsyymien konsentraatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita, joiden perusteella voitaisiin kunnolla arvioida tämän lääkevalmisteiden mahdollista vaikutusta alkion/sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Koska tämän lääkevalmisteiden turvallisuutta raskauden aikana ei ole vielä varmistettu, sen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava vähintään 4 vuorokauden ajaksi NexoBrid-valmisteiden käytön aloituksesta.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia tämän lääkevalmisteiden vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ohimenevä pyreksia/hypertermia ja paikallinen kipu (ilmaantuvuus 15,2 % ja 4,0 %).

Haittavaikutusluettelo taulukon muodossa

Jäljempänä käytetyt yleisyysluokat ovat seuraavat:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Alla mainittujen haittavaikutusten yleisyysluokat koskevat tämän lääkevalmisteiden käyttöä karstan poistamiseen syvistä toisen tai kolmannen asteen palovammoista hoito-ohjelmassa, johon kuuluu paikallinen profylaktinen bakteerilääkitys, suositeltava kipulääkitys ja haava-alueen peittäminen valmisteiden levityksen jälkeen 4 tunniksi okklusiosidoksella NexoBrid-valmisteiden kosketuksen aikaansaamiseksi haavan kanssa.

Infektiot

Yleinen: Haavainfektio*

Immuunijärjestelmän häiriöt

Yleinen: Ei-vakavat allergiset reaktiot, kuten ihottuma^a

Tuntematon: Vakavat allergiset reaktiot mukaan lukien anafylaksia^a

Sydän

Yleinen: Takykardia*

Iho ja ihonalaisen kudoksen häiriöt

Yleinen: Haavakomplikaatio*

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pyreksia/hypertermia*

Yleinen: Paikallinen kipu*

* Ks. Haittavaikutusten kuvauksia alla.

^a Ks. kohta 4.4.

Haittavaikutusten kuvauksia

Pyreksia/hypertermia

Poolatuissa tutkimuksissa MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02, joissa käsiteltävä alue kasteltiin antibakteerisesti tavanomaisen käytännön mukaan ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä ja sen jälkeen (ks. kohta 4.2), pyreksiaa tai hypertermiaa raportoitiin 15,2 %:lla hoitoa saaneista potilaista ja 11,3 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista verrokkipotilaista. Varhaisissa tutkimuksissa, joissa ei käytetty antibakteerista kastelua (tutkimukset MW2001-10-03 ja MW2002-04-01), raportoitiin pyreksiaa tai hypertermiaa 35,1 %:lla NexoBrid-valmisteella hoidetuista potilaista verrattuna tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän 8,6 %:iin.

Paikallinen kipu

Poolatuissa tutkimuksissa MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02, joissa lääkevalmisteen käyttöön sisältyi suositeltu ennalta ehkäisevä kipulääkitys palovammapotilaiden laaja-alaista sidosten vaihtoa koskevan yleisen käytännön mukaan (ks. kohta 4.2), kipua raportoitiin 4,0 %:lla lääkehoitoa saaneista potilaista ja 3,8 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista verrokkipotilaista.

Varhaisissa tutkimuksissa, joissa kipulääkitystä annettiin lääkevalmisteella hoidetuilla potilaille pyyntöperiaatteella, kipua raportoitiin 23,4 %:lla lääkevalmisteella hoidetuista potilaista ja 5,7 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista potilaista.

Haavainfektiot

Poolatuissa tutkimuksissa, joissa käsiteltävä alue kasteltiin antibakteerisesti tavanomaisen käytännön mukaan ennen lääkevalmisteen käyttöä ja sen jälkeen (tutkimukset MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02), haavainfektioiden ilmaantuvuus oli 5,4 % lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä ja 8,1 % tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä.

Poolatuissa tutkimuksissa, jotka tehtiin ennen käsiteltävän alueen antibakteerista kastelua tavanomaisen käytännön mukaan (tutkimukset MW2001-10-03 ja MW2002-04-01) haavainfektioiden ilmaantuvuus oli 7,8 % lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä ja 0 % tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä.

Haavakomplikaatiot

Raportoituja haavakomplikaatioita ovat: haavan syveneminen, haavan kuivuminen, haavan uudelleenaukeneminen, siirteen menetys / siirteen toimintahäiriö ja paikallinen intradermaalinen hematooma.

Poolatuissa vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksissa (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02), joihin osallistui 300 NexoBrid-hoitoa saanutta potilasta ja 195 tavanomaista hoitoa saanutta potilaista, raportoitiin seuraavat ilmaantuvuudet:

haavakomplikaatioita esiintyi 3 %:lla NexoBrid-hoitoa saaneista potilaista ja 1,5 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista potilaista, ihosiirteen menetystä/toimintahäiriöitä esiintyi 3 %:lla NexoBrid-hoitoa saaneista potilaista ja 2,5 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista potilaista, haavan hajoamista esiintyi 1 %:lla sekä NexoBrid-hoitoa että tavanomaista hoitoa saaneista potilaista, ja paikallista intradermaalista hematoomaa esiintyi 0,7 %:lla NexoBrid-hoitoa saaneista potilaista eikä yhdelläkään tavanomaista hoitoa saaneista potilaista

Takykardia

Poolatuissa vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksissa (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ja MW2010-03-02) 2,7 %:lla potilaista esiintyi takykardiaa, johon liittyi ajallinen yhteys NexoBrid-hoitoon. Myös muut mahdolliset takykardian aiheuttajat (esim. palovammojen yleistila, kivuliaat toimenpiteet, kuume ja elimistön kuivuminen) tulee ottaa huomioon.

Pediatriset potilaat

Käytöstä pediatriassa potilailla on vain vähän turvallisuustietoja. Näiden tietojen perusteella oletetaan, että yleinen turvallisuusprofiili oli 4-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla sekä nuorilla samanlainen kuin aikuisilla. Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kun syviä toisen ja/tai kolmannen asteen palovammoja saaneita potilaita hoidettiin bromelaiinilla rikastetulla proteolyyttisten entsyymien konsentraatilla kliinisen tutkimuksen yhteydessä, jauheen ja geelin suhde 1:5 (0,16 g per yksi gramma sekoitettua geeliä) ei eronnut turvallisuudeltaan merkittävästi jauheen ja geelin suhteesta 1:10 (0,09 g per yksi gramma sekoitettua geeliä).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Valmisteet haavojen ja haavaumien hoitoon, proteolyttiset entsyymit; ATC-koodi: D03BA03.

Vaikutusmekanismi

Tämän lääkevalmisteen entsyymiseos liuottaa palohaavaan muodostunutta karstaa. Tämän vaikutuksen aikaan saavia osatekijöitä ei tunneta. Valmisteen tärkein aineosa on kasvin varresta saatava bromelaiini.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisen kehityksen aikana kaikkiaan 467 potilasta hoidettiin bromelaiinilla rikastetulla proteolyttisten entsyymien konsentraatilla.

DETECT-tutkimus (MW2010-03-02) (vaihe 3b)

Kyseessä oli monikansallinen, arvioijan suhteen sokkoutettu, satunnaistettu, kontrolloitu, kolmella hoitoryhmällä tehtävä monikeskustutkimus, jonka tavoitteena oli osoittaa tämän lääkehoidon paremmuus geelivehikkelillä (lumelääkkeellä) toteutettavaan vertailuhoitoon ja tavanomaiseen

hoitoon nähden. Tämä tutkimus tehtiin aikuisille sairaalapotilaille, joilla oli lämmön aiheuttamia syviä toisen ja/tai kolmannen asteen palovammoja, laajuudeltaan >3 % kehon kokonaispinta-alasta, yhteensä kuitenkin enintään 30 % kehon kokonaispinta-alasta. Kohdehaavojen keskimääräinen prosenttiosuus kehon kokonaispinta-alasta oli noin 6 %.

Analyysit suunniteltiin tehtäviksi vaiheittain: ensimmäinen analyysi tehtiin akuutin vaiheen (lähtötilanteesta siihen, että viimeisen potilaan haavojen täydellisestä sulkeutumisesta oli kulunut 3 kuukautta) lopussa, ja toinen analyysi tehtiin sen jälkeen, kun viimeinen potilas oli käynyt 12 kuukauden seurantakäynnillä.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 175 tutkittavaa (hoitoaikeen mukainen kohortti) suhteessa 3:3:1 (tämä lääkevalmiste:tavanomainen hoito:geelivehikkeli), ja hoitoa annettiin 169 tutkittavalle. Tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän potilaille annettiin tavanomaista kirurgista ja/tai ei-kirurgista hoitoa tutkijoiden harkinnan mukaan.

Tutkittavien demografiset tiedot ja haavojen ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat yleisesti ottaen samankaltaisia eri tutkimusryhmissä. Tutkittavien ikä oli tätä lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä 18-75 vuotta, tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 18-72 vuotta ja geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä 18-70 vuotta. Tutkimuksessa oli mukana kuusitoista ≥ 65 -vuotiasta potilasta (9,1 %). Näistä potilasta seitsemän (7) (9,3 %) oli lääkeryhmässä, viisi (6,7 %) tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä ja neljä (16 %) geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä. Kaikissa kolmessa ryhmässä tutkittavien keskimääräinen ikä oli 41 vuotta, ja miehiä oli lääkeryhmässä 65 %, tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 79 % ja geelivehikkeliä (lumelääkettä) saaneessa ryhmässä 60 %. Kohdehaava oli palovamma-alue, jota hoidettiin (karsta poistettiin) NexoBrid-valmisteella, tavanomaisella standardihoidolla tai geelivehikkelillä. Potilaiden kohdehaavojen keskimääräinen prosenttiosuus kehon kokonaispinta-alasta oli lääkeryhmässä 6,28 %, tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 5,91 % ja geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä 6,53 % (kohdehaavojen keskimääräinen lukumäärä tutkittavaa kohden oli 1,7).

Ensisijainen päätetapahtuma oli karstan täydellisen (>95 %) poiston yleisyys geelivehikkeliin verrattuna. Toissijaisia päätetapahtumia olivat karstan täydelliseen poistoon kulunut aika, kirurgisen hoidon tarpeen väheneminen ja puhdistukseen liittyvä verenhukka tavanomaiseen hoitoon verrattuna. Turvallisuuden päätetapahtumina analysoitiin haavan täydelliseen sulkeutumiseen kulunut aika, pitkän aikavälin kosmeettinen tulos ja toiminnalliset mittarit muokatulla Vancouverin arpiasteikolla (MVSS) 12 kuukauden seurantajakson jälkeen.

Karstan täydellisen poiston yleisyys DETECT-tutkimuksessa

	NexoBrid (KP/N)	Geelivehikkeli (KP/N)	P-arvo
Karstan täydellisen poiston yleisyys	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p<0,0001

KP = Karstan poisto

Tavanomaiseen hoitoon verrattuna lääkevalmiste vähensi merkitsevästi kirurgisen karstan poiston (tangentiaalinen/lievä/avulsio/Versajet ja/tai dermabraasio-eksisio) yleisyyttä, karstan täydelliseen poistoon kulunutta aikaa ja karstan poistoon liittyvää todellista verenhukkaa alla kuvatulla tavalla. Karstan poiston tehokkuuden todettiin olevan samaa luokkaa iäkkäillä potilailla.

Kirurgisen karstan poiston yleisyys, karstan täydelliseen poistoon kulunut aika ja verenhukka DETECT-tutkimuksessa

	NexoBrid (N = 75)	Tavanomainen hoito (N = 75)	P-arvo
Kirurgisen eksision yleisyys (tutkittavien lukumäärä)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p<0,0001

	NexoBrid (N = 75)	Tavanomainen hoito (N = 75)	P-arvo
Karstan täydelliseen poistoon kuluneen ajan mediaani	1,0 vrk	3,8 vrk	p<0,0001
Karstan poistoon liittyvä verenhukka ^a	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml	p<0,0001

^a Todellinen verenhukka laskettuna menetelmällä, joka on kuvattu teoksessa McCullough 2004:

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

EBV= Arvioitu veritilavuus on oletusarvoisesti 70 cm³/painokilo (kg); (Hb_{before}- Hb_{after}) = Hb-arvon muutos karstanpoistoprosessin aikana; V_{WB}= Karstanpoistoprosessin aikana siirretyn kokoveren tilavuus [ml]; V_{PC}= Karstanpoistoprosessin aikana siirrettyjen pakattujen punasolujen tilavuus [ml].

Pitkän aikavälin tiedot (12 kuukautta)

Vaiheen 3 tutkimukseen (DETECT) sisältyi pitkäkestoinen seuranta kosmeettisen tuloksen ja toimintakyvyn arviointia varten. 12 kuukauden kohdalla muokatulla Vancouverin arpiasteikolla (MVSS) tehty arprien arviointi osoitti, että lääkeryhmän, tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän ja geelivehikkeliä saaneen ryhmän tulokset olivat samankaltaisia, sillä keskimääräiset pisteet olivat 3,70, 5,08 ja 5,63. Tilastolliset analyysit osoittivat, että lääkehoito ei ollut tavanomaista hoitoa huonompi (ennalta määritetty vertailukelpoisuuden marginaali 1,9 pistettä) (p<0,0027).

12 kuukauden kohdalla tehtyjen toimintakyky- ja elämänlaatumittausten tulokset olivat samankaltaisia eri hoitoryhmissä. Alaraajojen toimintakykyasteikon (LEFS) keskimääräiset pisteet olivat samaa luokkaa lääkeryhmässä ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (ja hieman pienemmät geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä). Keskimääräiset QuickDASH-pisteet olivat samaa luokkaa tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä ja geelivehikkeliä saaneessa ryhmässä ja hieman pienemmät lääkeryhmässä. Liikelaajuuden (ROM) arviointien tulokset olivat samaa luokkaa lääkeryhmässä ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, ja suuremmalla prosenttiosuudella geelivehikkeliä saaneen ryhmän potilaista esiintyi liikelaajuuspisteiden poikkeavuuksia. Pitkän aikavälin elämänlaatu, jota mitattiin EQ-5D-VAS (visuaalinen analogiasteikko) -mittarilla ja erityisesti palovammoihin liittyvällä suppealla terveysasteikolla (BSHS-B), oli samankaltainen kaikissa hoitoryhmissä.

Sydänturvallisuus:

Sydänturvallisuutta selvittäneessä osatutkimuksessa jopa 150 potilaan EKG-käyristä arvioitiin tämän lääkevalmisteen mahdollisia vaikutuksia EKG-parametreihin. Tutkimuksessa tällä lääkähoidolla ei todettu mitään selkeitä vaikutuksia syketiheyteen, PR-väliin, QRS-aikaan (sydämen depolarisaatioon) tai sydämen repolarisaatioon (QTc). Mitään huolestuttavia uusia kliinisesti merkittäviä morfologisia EKG-muutoksia ei todettu.

Tutkimus MW2004-02-11 (vaihe 3)

Kyseessä oli satunnaistettu, monikansallinen, avoin, konfirmatorinen vaiheen III monikeskustutkimus, jossa arvioitiin tätä lääkevalmistetta tavanomaiseen hoitoon verrattuna. Tämä tutkimus tehtiin sairaalapotilaille, joilla oli lämmön aiheuttamia syviä toisen ja/tai kolmannen asteen palovammoja, laajuudeltaan 5-30 % kehon kokonaispinta-alasta, yhteensä kuitenkin enintään 30 % kehon kokonaispinta-alasta. Hoidettujen kohdehaavojen keskimääräinen prosenttiosuus kehon kokonaispinta-alasta oli tätä lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä 5,1 ± 3,5 ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 5,2 ± 3,4.

Tavanomaisessa hoidossa tehtiin primaarinen kirurginen eksisio ja/tai muu kuin kirurginen puhdistus käyttäen paikallisia lääkevalmisteita karstan maseraation ja autolyysin aikaan saamiseksi kunkin tutkimuspaikan tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Lääkehoitoryhmässä potilaiden ikä oli 4,4-55,7 vuotta. Tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä potilaiden ikä oli 5,1-55,7 vuotta.

Karstan poiston tehokkuutta arvioitiin määrittämällä vielä uutta poistoa eksision tai dermabraasion avulla vaativan haava-alueen prosentuaalinen osuus, sekä sellaista kirurgista poistoa vaativien haavojen prosentuaalinen osuus.

Karstan poistoajankohdan vaikutusta arvioitiin potilailla, joiden karstan poisto onnistui (yhteensä vähintään 90 % potilaan kaikkien palohaavojen karstasta saatiin poistettua), määrittämällä aika vamman syntymisestä ja tietoisesta suostumuksesta onnistuneeseen poistoon.

Tehokkuusanalyysin yhdistetyt päätetapahtumat olivat:

- sellaisten toisen asteen palohaavojen prosentuaalinen osuus, jotka vaativat uutta poistoa eksision tai dermabraasion avulla, sekä
- autograftilla peitettyjen toisen asteen palohaavojen prosentuaalinen osuus.

Toista yhdistettyä päätetapahtumaa voidaan tutkia vain syvässä toisen asteen vammoissa, ei kolmannen asteen vammoissa, koska kolmannen asteen palovammat edellyttävät aina siirteen käyttöä.

Seuraavassa on yhteenveto tämän tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista kaikissa ikäryhmissä yhteensä sekä lasten ja nuorten alaryhmässä.

	NexoBrid	Tavanomainen hoito	p-arvo
Syvät toisen asteen vammat, jotka edellyttivät eksisiota/dermabraasiota (leikkausta)			
Haavojen lukumäärä	106	88	
Leikkausta edellyttäneiden haavojen osuus (%)	15,1 %	62,5 %	<0,0001
Eksidoidun tai hiotun haava-alueen osuus ¹ (%; keskiarvo ± keskihajonta)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Autograftilla peitetyt toisen asteen vammat*			
Haavojen lukumäärä	106	88	
Autograftilla peitettyjen haavojen osuus (%)	17,9 %	34,1 %	0,0099
Autograftilla peitetyn haava-alueen osuus (%; keskiarvo ± keskihajonta)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
Syvät toisen asteen vammat, jotka edellyttivät eksisiota/dermabraasiota (leikkausta)			
Haavojen lukumäärä	163	170	
Leikkausta edellyttäneiden haavojen osuus (%)	24,5 %	70,0 %	<0,0001
Eksidoidun tai hiotun haava-alueen osuus ¹ (%; keskiarvo ± keskihajonta)	13,1 % ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Aika haavojen täydelliseen sulkeutumiseen (aika tietoisesta suostumuksesta**)			
Potilaiden lukumäärä ²	70	78	
Vuorokautta viimeisen haavan sulkeutumiseen (keskiarvo ± keskihajonta)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Aika onnistuneeseen karstan poistoon			
Potilaiden lukumäärä	67	73	
Vuorokautta (%; keskiarvo ± keskihajonta) vamman syntymisestä	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Vuorokautta (%; keskiarvo ± keskihajonta) suostumuksesta	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001

Potilaat, joiden karstan poiston ei raportoitu onnistuneen	7	8	
--	---	---	--

¹ Mittaus suoritettiin ensimmäisellä kerralla, jos leikkauksia tehtiin enemmän kuin yksi.

² Kaikki satunnaistetut potilaat, joiden haavojen täydellisen sulkeutumisen päivämäärä oli saatavissa.

*Tätä päätetapahtumaa voidaan tutkia vain syvissä toisen asteen vammoissa, ei kolmannen asteen vammoissa, koska kolmannen asteen palovammat edellyttävät aina siirteen käyttöä.

** Tietoinen suostumusasiakirja

Pitkän aikavälin tiedot

Ei-interventionaalisessa, arvioijan suhteen sokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (MW2012-01-02) arvioitiin pitkän aikavälin arpeutumista ja elämänlaatua aikuisilla ja lapsilla, jotka osallistuivat tutkimukseen MW2004-11-02.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 89 tutkittavaa, joista 72 oli aikuisia (>18-vuotiaita) ja 17 pediatria tutkittavia. Lähtötilanteen ominaispiirteiden vertailu sellaisten tutkittavien välillä, jotka osallistuivat tai eivät osallistuneet tutkimukseen MW2012-01-02, osoitti, että tutkimukseen otetut henkilöt edustivat hyvin tutkimuksen MW-2004-11-02 populaatiota. MVSS-asteikolla 2-5 vuoden kohdalla tehdyt arprien arvioinnit osoittivat tutkimusryhmien hoitotulosten olevan samankaltaisia, ja keskimääräiset yleiset kokonaispisteet olivat lääkeryhmässä 3,12 ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 3,38 (p = 0,88).

Aikuisten elämänlaatua arvioitiin SF-36-kyselyn avulla. Eri parametrien keskimääräiset pistearvot olivat samankaltaiset lääkeryhmässä ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä. Fyysisen osa-alueen kokonaispisteet (51,1 ja vastaavasti 51,3) ja psyykkisen osa-alueen kokonaispisteet (51,8 ja vastaavasti 49,1) olivat samankaltaiset lääkeryhmässä ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä.

Pediatriset potilaat

Seuraavassa on yhteenveto tutkimuksen MW2004-11-02 tehoa koskevista tuloksista lasten ja nuorten alaryhmässä. Saatavissa olevat tiedot ovat vähäisiä, eikä tätä lääkevalmistetta pidä käyttää alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

	NexoBrid	Tavanomainen hoito	p-value
Syvät toisen asteen vammat, jotka edellyttivät eksisiota/dermabraasiota (leikkausta)			
Haavojen lukumäärä	23	22	
Leikkausta edellyttäneiden haavojen osuus (%)	21,7 %	68,2 %	0,0017
Eksisoidun tai hiotun haava-alueen osuus ¹ (%; keskiarvo ± keskihajonta)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
Autograaftilla peitetyt toisen asteen vammat*			
Haavojen lukumäärä	23	22	
Autograaftilla peitettyjen haavojen osuus (%)	21,7 %	31,8 %	0,4447
Autograaftilla peitetyn haava-alueen osuus (%; keskiarvo ± keskihajonta)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
Syvät toisen ja /tai kolmannen asteen vammat, jotka edellyttivät eksisiota/dermabraasiota (leikkausta)			
Haavojen lukumäärä	29	41	
Leikkausta edellyttäneiden haavojen osuus (%)	20,7 %	78 %	<0,0001
Eksisoidun tai hiotun haava-alueen osuus ¹ (%; keskiarvo ± keskihajonta)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
Aika haavojen täydelliseen sulkeutumiseen (aika tietoisesta suostuksesta**)			
Potilaiden lukumäärä ²	14	15	

Vuorokautta viimeisen haavan sulkeutumiseen (keskiarvo ± keskihajonta)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Aika onnistuneeseen karstan poistoon			
Potilaiden lukumäärä	14	15	
Vuorokautta (keskiarvo ± keskihajonta) vamman syntymisestä	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Vuorokautta (keskiarvo ± keskihajonta) suostumuksesta	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Potilaat, joiden karstan poiston ei raportoitu onnistuneen	0	1	

¹ Mittaus suoritettiin ensimmäisellä kerralla, jos leikkauksia tehtiin enemmän kuin yksi.

² Kaikki satunnaistetut potilaat, joiden haavojen täydellisen sulkeutumisen päivämäärä oli saatavissa.

*Tätä päätetapahtumaa voidaan tutkia vain syvissä toisen asteen vammoissa, ei kolmannen asteen vammoissa, koska kolmannen asteen palovammat edellyttävät aina siirteen käyttöä

** Tietoinen suostumusasiakirja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tämän lääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien kehon ulkoisen pinnan palovammojen hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Poolatut vaiheen 3 tutkimukset (tutkimukset MW2010-03-02 ja MW2004-02-11)

Haavojen sulkeutumista koskevien tietojen analyysi

DETECT-tutkimuksessa (MW2010-03-02) mitattu haavojen täydelliseen sulkeutumiseen kulunut aika oli lääkeryhmässä 29,35 päivää [keskihajonta 19,33] ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 27,77 päivää [keskihajonta 19,83] (arvioitu mediaaniaika: 27 päivää lääkeryhmässä ja 28 päivää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä). NexoBrid-hoitoryhmän vertailukelpoisuus (vertailukelpoisuuden marginaali 7 päivää) tavanomaiseen hoitoon nähden vahvistettiin ($p = 0,0003$). Molemmista vaiheen 3 tutkimuksista saadut yhdistetyt tulokset haavojen sulkeutumisesta tukivat oletusta, että lääkehoito ei ollut tavanomaista hoitoa huonompi 7 päivän vertailukelpoisuusmarginaalin perusteella. DETECT-tutkimuksen ja tutkimuksen MW2004-02-11 poolattujen tietojen perusteella haavojen täydelliseen sulkeutumiseen kulunut aika oli hieman pidempi lääkeryhmässä kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, kun laskelmat tehtiin todellisten tietojen perusteella (keskiarvo 31,7 päivää lääkeryhmässä ja 29,8 päivää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä) tai arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä (mediaani 30,0 päivää vs. 25,0 päivää). Haavojen täydelliseen sulkeutumiseen kulunut aika oli tätä lääkevalmistetta saaneessa ryhmässä alle 7 päivää pidempi kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (vertailukelpoisuuden $p = 0,0006$).

Vakavat haattatapahtumat

Vaiheen 3 tutkimusten (MW2010-03-02 ja MW2004-02-11) poolattu analyysi osoitti, että niiden potilaiden prosentiosuudet, joilla esiintyi vaikeita hoidon aikana ilmaantuneita haattatapahtumia, olivat samankaltaiset (< 2 %:n ero) lääkeryhmässä (8,5 %; 15/177) ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (6,7 %; 10/149).

Infektioiden ryhmään luokiteltavia vakavia hoidon aikana ilmaantuneita haattatapahtumia raportoitiin yleisimmin sekä lääkeryhmässä (2,8 %) että tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (2,7 %).

Vain 2 tapahtumaa todettiin usemmalla kuin yhdellä potilaalla (sepsis todettiin 3 potilaalla lääkeryhmässä ja 1 potilaalla tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, haavan bakteeri-infektio todettiin 2 potilaalla lääkeryhmässä, ja haavainfektio todettiin 1 potilaalla tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä).

Sepsikseen ja bakteremiaan liittyviä haattatapahtumia (vakavia ja ei-vakavia) raportoitiin suurin piirtein yhtä paljon lääkeryhmässä (2,8 %) ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (2 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eksploratiivisia farmakokineettisiä analyysejä tehtiin samalla bioanalyttisellä menetelmällä NexoBrid-hoitoa saaneen ryhmän osajoukolle, jonka potilaat osallistuivat tutkimuksiin MW2008-09-03 ja MW2010-03-02 (DETECT). Analyyseissä tutkittiin seerumin NexoBrid-pitoisuuksia aikatietoihin ja hoitokertoihin nähden.

Tämän lääkevalmisteiden paikallisen annostelun jälkeen kaikkien potilaiden seerumissa havaittiin näyttöä systeemisestä altistuksesta. Yleisesti ottaen se näyttää imeytyvän nopeasti, ja T_{max} -arvon mediaani on 4,0 tuntia (hoitokerran kesto). NexoBrid-altistuksen yhteydessä seerumissa todettiin mitattavissa olevia pitoisuuksia 48 tunnin ajan lääkkeen antamisen jälkeen. Arvioinneissa suurimmalla osalla potilaista ei ollut mitattavissa olevia pitoisuuksia 72 tunnin jälkeen.

Altistustulokset tutkimuksista MW2008-09-03 ja MW2010-03-02 esitetään alla olevassa taulukossa. Kaikilta potilailta ei mitattu arvoja 4 tunnin jälkeen, joten joidenkin potilaiden AUC_{last} -arvot kattavat vain 4 tunnin altistuksen, kun joiltakin potilailta saatiin tietoja 48 tunnin ajalta.

Molemmista farmakokineettisissä tutkimuksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio seerumin C_{max} - ja AUC_{0-4} -arvojen sekä annoksen tai kehon kokonaispinta-alaan suhteutetun prosenttiosuuden välillä, mikä viittaa siihen, että altistuksen suurentuminen saattaa riippua annoksesta/hoitoalueesta. Lääkevalmisteella hoidetun haavan syvyydellä oli vain vähäinen vaikutus systeemiseen altistukseen.

Yhteenveto kaikilta potilailta mitatuista farmakokineettisistä parametreista* tutkimuksissa MW2008-09-03 ja MW2010-03-02

Tutkimuksen tunniste	N	T_{max} Mediaani (vaihteluväli) (h)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/annos$ (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/annos$ (h*ng/ml/g)	AUC_{last} (h*ng/ml)	$AUC_{last}/annos$ (h*ng/ml/g)
Tutkimus MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50-4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1 930 ± 648*	103 ± 48,8*	2 760 ± 2 870	149 ± 147
Tutkimus MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50-12)	200 ± 184 (Min. = 30,7) (Maks. = 830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

*Arvot on raportoitu keskiarvoina ± keskihajonta lukuun ottamatta T_{max} -arvoa, joka on raportoitu mediaanina (min.–maks.).

AUC_{last} = käyrän alle jäävä pinta-ala viimeiseen mitattavissa olevaan aikapisteeseen asti, AUC_{0-4} = pitoisuus-pinta-alakäyrän alle jäävä alue nolapistestä 4 h aikapisteeseen asti, C_{max} = suurin havaittu pitoisuus, T_{max} = aikapiste, jossa suurin pitoisuus havaittiin.

Jakautuminen

Kirjallisuusraportin mukaan noin 50 % plasman bromelaiinista sitoutuu ihmisen plasman antiproteinaaseihin, α_2 -makroglobuliiniin ja α_1 -antikymotrypsiiniin.

Eliminaatio

Keskimääräiset eliminaation puoliintumisajat vaihtelivat 12 tunnista 17 tuntiin, mikä osoittaa, että tämän lääkevalmisteiden pitoisuus seerumissa on pienentynyt 72 tunnin kuluttua hoidosta.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä parametreja ja imeytymisen laajuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty lapsille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tämä lääkevalmiste ei aiheuttanut merkittävää ärsytystä, kun sitä käytettiin minisian ehjälle iholle, mutta se aiheutti vaikeaa ärsytystä ja kipua, kun sitä käytettiin vaurioituneelle (hiotulle) iholle.

Yhden laskimoinfuusion aikana minisialle annettu NexoBrid-jauheesta valmistettu liuos siedettiin hyvin aina annokseen 12 mg/kg asti (pitoisuudet plasmassa olivat 2,5-kertaisia ihmisen plasman pitoisuuksiin nähden kun kliininen ohjeellinen annos oli käytetty 15 %:lle kehon kokonaispinta-alasta), mutta suuremmat annokset olivat selvästi toksisia ja aiheuttivat verenvuotoa useissa kudoksissa. Minisialle kolmen päivän välein injektiona laskimoon annetut annokset, enintään 12 mg/kg, olivat hyvin siedettyjä kolmen ensimmäisen injektion osalta, mutta niiden jälkeen annettujen kolmen viimeisen injektion jälkeen havaittiin kliinisiä merkkejä vaikeasta toksisuudesta (esimerkiksi verenvuotoja useissa elimissä). Tällaisia vaikutuksia oli havaittavissa vielä 2 viikon toipumisjakson jälkeen.

Rotille ja kaneille tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä koskevissa kokeissa laskimoon annetulla tällä lääkevalmisteella ei todettu epäsuoraa tai suoraa toksista vaikutusta kehittyvään alkioon/sikiöön. Emojen altistus oli kuitenkin huomattavasti vähäisempää kuin suurimmat raportoidut kliiniset annostukset (10-500 kertaa pienempi kuin ihmisen AUC, 3-50 kertaa pienempi kuin ihmisen C_{max}). Koska emät ja isät sietivät tätä lääkevalmistetta huonosti, näillä kokeilla ei katsota olevan merkitystä arvioitaessa riskiä ihmisille. NexoBrid-valmisteella ei todettu geenitoksisuutta tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe

Ammoniumsulfaatti
Etikkahappo

Geeli

Karbomeeri 980
Vedetön dinatriumfosfaatti
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologisista syistä ja koska valmisteen entsymaattinen aktiivisuus vähenee jatkuvasti sekoittamisen jälkeen, käyttökuuntoon saatettu valmiste on käytettävä heti (15 minuutin kuluessa).

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).

Säilytä valmiste pystyasennossa, jotta geeli pysyy pullon pohjalla. Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 g jauhetta (tyypin II lasista valmistetussa) pullossa, joka on suljettu kumista (bromobutyli) valmistetulla tulpalla ja suojattu korkilla (alumiinia), ja 50 g geeliä (borosilikaatista valmistetussa, lasityyppi I, borosilikaattia) pullossa, joka on suljettu kumista valmistetulla tulpalla ja suojattu kierrekorkilla (polypropeenista valmistettu turvakierrekorkki).

Pakkaus, joka sisältää yhden pullon jauhetta ja yhden geelipullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Työperäisen bromelaiini-aiheuttaneen herkistymistä. Herkistyminen on voinut johtua bromelaiinijauheen hengittämisestä. Bromelaiinin aiheuttamia allergisia reaktioita ovat esimerkiksi anafylaktiset reaktiot ja muut välittömät reaktiot, joiden ilmenemismuotoja ovat esimerkiksi bronkospasmi, angioedeema, urtikaria sekä limakalvo- ja gastrointestinaaliset reaktiot. Kun tämä lääkejauhe sekoitetaan geeliin, sen käsittelyssä on noudatettava asianmukaisia menettelyjä ja käytettävä suojakäsineitä, suojavaatteita, suojalaseja ja kirurgista maskia (ks. kohta 4.4). Jauhetta ei saa vetää henkeen, ks. kohta 4.2.

Valmisteen tahatonta joutumista silmiin on vältettävä. Jos valmistetta pääsee silmiin, niitä on huuhdeltava runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Jos tätä lääkevalmistetta joutuu iholle, se on huuhdeltava pois vedellä.

Geelin valmistaminen (jauheen sekoittaminen geeliin)

- Jauhe ja -geeli ovat steriilejä. Aseptista menetelmää on käytettävä, kun jauhe sekoitetaan geeliin.
- Jauheen sisältävä pullo on avattava repäisemällä alumiinikorkki varovasti irti ja poistamalla kumitulppa.
- Geelipulloa avattaessa on tarkistettava, että turvarengas irtoaa pullon korkista. Jos turvarengas oli jo valmiiksi irti korkista ennen sen avaamista, geelipullo on heitettävä pois ja otettava käyttöön uusi geelipullo.
- Jauhe siirretään sille tarkoitettuun geelipulloon
- Jauhetta ja -geeliä sekoitetaan huolellisesti, kunnes ne muodostavat yhtenäisen, vaalean keltaisenruskean tai ruskehtavan seoksen. Yleensä tämä edellyttää, että jauhetta ja -geeliä sekoitetaan 1-2 minuutin ajan.
- Geeli pitää valmistaa potilaan vuoteen vierellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. elokuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin valmiste tuodaan kussakin maassa markkinoille, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta kansallisen viranomaisen kanssa. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että valmisteen tullessa markkinoille palovammoihin erikoistuneissa hoitolaitoksissa työskentelevät hoitoalan ammattilaiset, joiden odotetaan käyttävän ja/tai määräävän NexoBrid-valmistetta, saavat nimenomaisen koulutuksen ja koulutuspaketin.

Myyntiluvan haltija sitoutuu jakelemaan NexoBrid-valmistetta hallitusti varmistaakseen, että valmiste ei ole käytettävissä missään hoitolaitoksessa ellei vähintään yksi hoitolaitoksen kirurgeista ole saanut muodollista koulutusta NexoBrid-valmisteen käytössä. Tämä sen lisäksi, että koulutusmateriaali on toimitettava kaikille mahdollisille käyttäjille.

Koulutuspaketin on sisällettävä seuraavat:

- valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste
- hoitoalan ammattilaisille tarkoitettu tietopaketti.

Hoitoalan ammattilaisille tarkoitettun tietopaketin on oltava hoito-opas, jossa toimenpiteet kuvataan vaihe vaiheelta ja joka sisältää tietoa seuraavista keskeisistä seikoista:

Ennen NexoBrid-valmisteen määräämistä

- kokonaisalue, jota voidaan hoitaa, on rajoitettu: se on korkeintaan 15 % kehon kokonaispinta-alasta
- allergisten reaktioiden ja ristireaktioiden riski ja vasta-aiheisuus potilailla, jotka ovat allergisia ananakselle ja papaiinille tai joilla valmistetta on käytetty aiemmin
- lisääntynyt kuolleisuuden riski potilailla, joilla on kardiopulmonaarisia sairauksia.

Ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä

- kipulääkityksen tarve
- haava on puhdistettava ja valmisteltava ennen hoitoa seuraavasti
 - antibakteerisella liuoksella kastellun sidoksen asettaminen kahden tunnin ajaksi ennen Nexobrid-valmisteen käyttöä
 - ympäröivien ihoalueiden suojaus
- NexoBrid-valmisteen valmistusmenetelmä ja sen levittäminen haava-alueelle.

NexoBridin käyttämisen jälkeen

- NexoBrid-valmisteen ja liuoksen karstan poistaminen
 - haavan arviointi ja varoitus, että käsittelyä ei saa toistaa
 - haavan hoito NexoBrid-käsittelyn jälkeen seuraavasti
 - antibakteerisella liuoksella kastellun sidoksen asettaminen alueelle kahdeksi tunniksi
 - ihosiirteiden asettaminen mahdollisimman pian puhdistuksen jälkeen
 - otettava huomioon, että Nexobrid voi aiheuttaa allergisen reaktion, lisääntyneen verenvuototaipumuksen ja vaikeaa paikallista ärsytystä, ja että potilaita on tarkkailtava näihin viittaavien löydösten ja oireiden varalta
 - otettava huomioon, että potilaita on tarkkailtava haava-infektioiden ja systeemisten infektioiden löydösten ja oireiden varalta.
- **VELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ**

Myyntiluvan haltijan tulee mainittuun määräaikaan mennessä toteuttaa seuraavat toimenpiteet:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan tulee suorittaa tutkimus entsyymattisesta puhdistuksesta palovammapotilailla (lapset ja aikuiset): vertailu tavanomaiseen hoitoon (tutkimussuunnitelma MW2010-03-02), perustuen CHMP:n hyväksymään tutkimussuunnitelmaan.	30/06/2022

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NexoBrid 2 g jauhe ja geeli geeliä varten
bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pullo sisältää bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia 2 g, mikä vastaa geeliin sekoituksen jälkeen 0,09 g/g bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia (tai 2 g / 22 g geeliä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Jauheen apuaineet: etikkahappo, ammoniumsulfaatti.
Geelin apuaineet: karbomeeri 980, vedetön dinatriumfosfaatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe ja geeli, geeliä varten

1 pullo, joka sisältää 2 g jauhetta
1 pullo, joka sisältää 20 g geeliä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Jauhe ja geeli on sekoitettava ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Yhtä käyttökertaa varten.

Iholle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä pystyasennossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/803/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2 D VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**NexoBrid-jauhe (pullo)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NexoBrid 2 g jauhe geeliä varten

bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINEET

Yksi pullo sisältää bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia 2 g, mikä vastaa geeliin sekoituksen jälkeen 0,09 g/g bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia (tai 2 g / 22 g geeliä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: etikkahappo, ammoniumsulfaatti.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe geeliä varten

2 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Jauhe ja geeli on sekoitettava ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Yhtä käyttökertaa varten.

Iholle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/803/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2 D VIHVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Geeli NexoBrid-jauhetta varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Geeli NexoBrid 2 g:aa varten

2. VAIKUTTAVA(T) AINEET

Bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia: sekoituksen jälkeen 0,09 g/g (tai 2 g / 22 g geeliä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: karbomeeri 980, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Geeli
20 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Jauhe ja geeli on sekoitettava ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Yhtä käyttökertaa varten.

Iholle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä pystyasennossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/803/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2 D VIHVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NexoBrid 5 g jauhe ja geeli geeliä varten
bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pullo sisältää bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia 5 g, mikä vastaa geeliin sekoituksen jälkeen 0,09 g/g bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia (tai 5 g / 55 g geeliä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Jauheen apuaineet: etikkahappo, ammoniumsulfaatti.
Geelin apuaineet: karbomeeri 980, vedetön dinatriumfosfaatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe ja geeli, geeliä varten

1 pullo, joka sisältää 5 g jauhetta
1 pullo, joka sisältää 50 g geeliä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Jauhe ja geeli on sekoitettava ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Yhtä käyttökertaa varten.

Iholle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä pystyasennossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/803/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2 D VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**NexoBrid-jauhe (pullo)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NexoBrid 5 g jauhe geeliä varten

bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINEET

Yksi pullo sisältää bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia 5 g, mikä vastaa geeliin sekoituksen jälkeen 0,09 g/g bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia (tai 5 g / 55 g geeliä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: etikkahappo, ammoniumsulfaatti.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe geeliä varten

5 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Jauhe ja geeli on sekoitettava ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Yhtä käyttökertaa varten.

Iholle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/803/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2 D VIHVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Geeli NexoBrid-jauhetta varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Geeli NexoBrid 5 g:aa varten

2. VAIKUTTAVA(T) AINEET

Bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia: sekoituksen jälkeen 0,09 g/g (tai 5 g / 55 g geeliä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: karbomeeri 980, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumhydroksidi, injektioneiteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Geeli

50 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Jauhe ja geeli on sekoitettava ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Yhtä käyttökertaa varten.

Iholle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä pystyasennossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/803/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2 D VIHIVAKOODI**

<n/a>]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVAT TIEDOT

<n/a>]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NexoBrid 2 g jauhe ja geeli, geeliä varten bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisi mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NexoBrid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NexoBrid-valmistetta
3. Miten NexoBrid-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NexoBrid-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NexoBrid on ja mihin sitä käytetään

Mitä NexoBrid on

NexoBrid sisältää entsyymien seosta, jota kutsutaan bromelaiinilla rikastetuksi proteolyyttisten entsyymien konsentraatiksi, ja se on valmistettu ananaskasvin varresta tehdystä uutteesta.

Mihin NexoBrid-valmistetta käytetään

NexoBrid-valmistetta käytetään aikuispotilaille poistamaan palanutta kudosta ihon syvistä toisen ja kolmannen asteen palohaavoista.

NexoBrid-valmisteen käyttö voi vähentää palaneen kudoksen kirurgisen poistamisen tarvetta ja/tai pienentää tarvittavan ihonsiirron laajuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NexoBrid-valmistetta

NexoBrid-valmistetta ei saa käyttää:

- jos olet allerginen bromelaiinille
- jos olet allerginen ananaskasveille
- jos olet allerginen papaiinille
- jos olet allerginen jauheen tai geelin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä, jos:

- sinulla on sydänsairaus,
- sinulla on diabetes,
- sinulla on aktiivinen mahahaava,
- sinulla on verisuonisairaus (johon liittyy verisuonten ahtautumista),
- kehossasi on implanteja tai sydämentahdistin tai verisuonisuntti,
- sinulla on ongelmia verenvuotojen kanssa tai käytät verenohennuslääkkeitä,

- haavasi on joutunut / ovat joutuneet kosketuksiin kemikaalien tai muiden vaarallisten aineiden kanssa,
- sinulla on keuhkosairaus,
- keuhkosi ovat vaurioituneet tai ovat saattaneet vaurioitua savun hengittämisestä,
- olet allerginen, lateksille, mehiläisen pistolle tai oliivipuun siitepölylle, koska myös NexoBrid-valmiste voi aiheuttaa sinulle allergisia reaktioita.

Allergiset reaktiot voivat aiheuttaa esimerkiksi hengitysvaikeuksia, ihon turvotusta, nokkosihottumaa, muita ihoreaktioita, ihon punoitusta, alhaista verenpainetta, sydämen nopeaa sykettä ja vatsavaivoja tai tällaisten vaikutusten yhdistelmiä. Jos havaitset mitään näistä merkeistä tai oireista, kerro niistä heti lääkärille tai hoitajalle.

Allergiset reaktiot voivat olla vaikeita ja edellyttää lääketieteellistä hoitoa.

Jos NexoBrid-valmistetta joutuu iholle, huuhtelee se pois vedellä. Tällöin on epätodennäköisempää, että sinulla ilmenee allerginen reaktio NexoBrid-valmisteeseen.

NexoBrid-valmisteen käyttö palaneen kudoksen poistamiseen voi aiheuttaa kuumetta, haavatulehduksen tai -infektion ja mahdollisesti yleisinfektion. Sinut voidaan tutkia säännöllisesti, jotta tällaiset tilat havaitaan. Sinulle voidaan antaa lääkkeitä infektioiden ehkäisemistä tai hoitamista varten.

NexoBrid voi heikentää veren hyytymiskykyä ja siten suurentaa verenvuotoriskiä. NexoBrid-valmistetta on käytettävä varoen, jos saat lääkkeitä, jotka heikentävät veren hyytymistä (nk. verenhennuslääkkeitä) tai jos sinulla on yleisen taipumus verenvuotoon, mahahaavaan, verenmyrkytykseen tai muuhun sairauteen, joka voi aiheuttaa verenvuotoa. NexoBrid-hoidon jälkeen lääkäri voi tarkistaa veren hyytymiskyvyn.

NexoBrid-valmisteen joutumista silmiin pitää välttää. Jos NexoBrid-valmistetta pääsee silmiin, huuhtelee niitä runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan.

Haavan paranemisiongelmiin välttämiseksi hoidettu palohaava pitää peittää mahdollisimman pian väliaikaisella tai pysyvällä ihon korvikkeella tai sidoksella.

NexoBrid-valmistetta ei pidä käyttää kemiallisten aineiden aiheuttamissa palovammoissa, sähkön aiheuttamissa palovammoissa, jalkojen palovammoissa diabetespotilailla tai potilailla, joilla on ahtaava verisuonisairaus, epäpuhtaissa haavoissa eikä haavoissa, joissa NexoBrid saattaisi päästä kosketuksiin vieraiden materiaalien (esimerkiksi implantit, tahdistimet ja suntit) tai suurten verisuonten, silmien tai muiden tärkeiden kehon osien kanssa.

Lapset ja nuoret

NexoBrid-valmiste ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja NexoBrid

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Jos lääkäri määrää sinulle muita veren hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä, hän on varovainen ja seuraa mahdollisia merkkejä veren hyytymiskyvyn heikkenemisestä tai verenvuodosta, koska NexoBrid voi heikentää veren hyytymiskykyä.

NexoBrid saattaa:

- voimistaa sellaisten lääkkeiden vaikutusta, joiden toimintaa CYP 2C8 – ja CYP 2C9 -nimiset maksaentsyymit estävät. Tämä johtuu siitä, että NexoBrid voi imeytyä palohaavasta verenkiertoon. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:
 - amiodaroni (käytetään tiettyjen sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
 - amodiakiini ja klorokiini (käytetään malarian ja eräiden tulehdusten hoitoon)
 - fluvastatiini (käytetään kohonneen kolesterolipitoisuuden hoitoon)

- pioglitasoni, rosiglitasoni, repaglinidi, tolbutamidi ja glipitsidi (käytetään diabeteksen hoitoon)
- paklitakseli ja sorafenibi (käytetään syövän hoitoon)
- torasemidi (käytetään lisäämään virtsaneritystä)
- ibuprofeeni (käytetään kuumeen, kivun ja joidenkin tulehdusten hoitoon)
- losartaani (käytetään korkean verenpaineen hoitoon)
- selekoksibi (käytetään joidenkin tulehdusten hoitoon)
- varfariini (käytetään veren hyytymisen vähentämiseksi) ja
- fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon)
- voimistaa fluorourasiiliksi ja vinkristiiniksi kutsuttujen syöpälääkkeiden aiheuttamia reaktioita
- aiheuttaa ei-toivottua verenpaineen alenemista, jos saat ACE:n estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään kohonneen verenpaineen ja muiden tilojen hoitoon
- lisää väsymystä, jos sitä käytetään yhtä aikaa väsymystä aiheuttavien lääkkeiden kanssa. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi unilääkkeet, ns. rauhoittavat lääkkeet, jotkut kipu- ja masennuslääkkeet
- haava-alueella käytetyt hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi saattavat heikentää lääkevalmisteen tehoa.

Jos et ole varma, käytätkö parhaillaan jotakin yllä mainituista lääkkeistä, keskustele lääkärin kanssa ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.

Raskaus ja imetys

NexoBrid-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Varmuuden vuoksi sinun ei pitäisi imettää ainakaan 4 vuorokauden NexoBrid-valmisteen käytön jälkeen.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

3. Miten NexoBrid-NexoBrid-valmistetta käytetään

NexoBrid on tarkoitettu vain ammattilaisten käyttöön palovammaklinikoilla. Lääkäri tai muu hoitoalan ammattilainen valmistaa sen juuri ennen käyttöä ja levittää sen.

2 g NexoBrid-jauhetta sekoitettuna 20 g:aan geeliä käytetään 1,5-3 millimetrin paksuisena kerroksena palohaava-alueelle, jonka koko on 1 prosentti aikuispotilaan kehon pinta-alasta.

Valmiste jätetään vaikuttamaan 4 tunnin ajaksi ja poistetaan sen jälkeen. Toista ja myöhempää levitystä ei suositella.

- NexoBrid-valmisteella käsiteltävän alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta.

NexoBrid-geelin valmistusohjeet ovat tämän pakkausselosteen loppuosassa, lääketieteen tai hoitoalan ammattilaisille tarkoitettussa kohdassa.

Ennen valmisteen levittämistä palohaavaan NexoBrid-jauhe sekoitetaan geeliin. Valmiste pitää käyttää 15 minuutin kuluessa sekoittamisesta.

- NexoBrid-valmistetta käytetään puhtaalle, rakkulattomalle ja kostealle haava-alueelle.
- Muut lääkkeet (kuten hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi) poistetaan haava-alueelta ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.
- Ennen NexoBrid-valmisteen levitystä on käytettävä antibakteerisella liuoksella kasteltua sidosta 2 tuntia.

- Vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä ja ennen sen poistamista sinulle annetaan lääkettä, joka ehkäisee ja hoitaa kipua.
- Kun NexoBrid ja kuollut kudoks on poistettu haavasta, on käytettävä antibakteerisella liuoksella kasteltua sidosta toiset 2 tuntia.
- Jauhetta sisältävä pullo, geelipullo ja valmistettu sekoitettu geeli on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Jos NexoBrid-valmistetta käytetään liikaa

Jos palohaavaan levitetään liikaa NexoBrid-geeliä, ylimääräinen geeli voidaan pyyhkiä pois.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

NexoBrid voi aiheuttaa allergisia reaktioita, kuten hengitysvaikeuksia, ihon turvotusta, nokkosihottumaa, ihon punoitusta, alhaista verenpainetta, sydämen nopeaa sykettä ja huonovointisuutta/ oksentelua/vatsakrampeja tai tällaisten vaikutusten yhdistelmiä. Jos havaitset mitään näistä oireista tai merkeistä, kerro niistä heti lääkärille tai hoitajalle.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kuume

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kipu (palaneen kudoksen poiston aiheuttamaa kipua ehkäisevien tai hoitavien lääkkeiden käytöstä huolimatta)
- Palohaavan infektio
- Haavan komplikaatiot, mukaan lukien haavan aukeaminen, haavojen kuivuminen ja rikkoutuminen, ihosiirteiden kunnollisen paranemisen epäonnistuminen
- Ei-vakavat allergiset reaktiot, kuten ihottuma
- Nopea syke

Tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Vakavat allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaksi

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NexoBrid-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä NexoBrid-valmistetta pullon, pullon ja rasian etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP" tai "Käyt. viim.") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C:ssa).

NexoBrid-valmiste pitää säilyttää pystyasennossa, jotta geeli pysyy pullon pohjalla, sekä alkuperäispakkauksessa, koska on herkkä valolle.
Ei saa jäätyä.

NexoBrid pitää käyttää 15 minuutin kuluessa siitä, kun jauhe on sekoitettu geeliin.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NexoBrid sisältää

- Vaikuttava aine (pullossa olevassa jauheessa) on bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti: yksi pullo sisältää 2 g, mikä vastaa geeliin sekoituksen jälkeen 0,09 g/g bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia.
- Muut aineet ovat:
 - o jauhe: ammoniumsulfaatti ja etikkahappo
 - o geeli: geelikarbomeeri 980, vedetön dinatriumfosfaatti, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tämä lääkevalmiste toimitetaan jauheena ja geelinä geeliä varten (jauhetta pullossa (2 g) ja geeliä pullossa (20 g)), yhden kappaleen pakkaus (pakkaus sisältää yhden pullon jauhetta ja yhden pullon geeliä).

Jauhe on kellertävää tai vaalean keltaisenruskeaa. Geeli on kirkasta ja väritöntä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Valmistaminen ja käyttö

Mikrobiologisista syistä ja koska valmisteen entsyymaattinen aktiivisuus vähenee jatkuvasti sekoittamisen jälkeen, käyttökuuntoon saatettu valmiste on käytettävä heti (15 minuutin kuluessa).

NexoBrid-valmistetta käytetään puhtaalle, keratiinittomalle (rakkulat poistettu) ja kostealle haava-alueelle.

Haavassa paikallisesti käytetyt lääkevalmisteet (kuten hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi) on poistettava ja haava on puhdistettava ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.

Potilaan ja haava-alueen valmisteleminen

- NexoBrid-valmisteella käsiteltävän haava-alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta.
- Entsyymaattinen puhdistus on kivulias toimenpide, joka vaatii riittävää kivunlievitystä ja/tai anestesiaa. Potilaalle on annettava ennalta ehkäisevää kipulääkitystä laaja-alaista sidosten vaihtoa koskevan yleisen käytännön mukaan ja lääkitys on aloitettava vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.
- Haava on puhdistettava huolellisesti ja keratiinikerros tai rakkulat on poistettava sen pinnalta, sillä keratiini estää karstan suoran kosketuksen NexoBrid-valmisteen kanssa ja estää siten karstan poistamisen NexoBrid-valmisteella.
- Alueelle on asetettava antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos 2 tunnin ajaksi.
- Kaikki paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet on poistettava ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä. Alueelle jääneet antibakteeriset lääkevalmisteet voivat vähentää NexoBrid-valmisteen aktiviteettia ja heikentää sen tehoa.
- Käsiteltävää karsta-alueita ympäröivä alue on suojattava steriilillä parafiinivoiteella levittämällä voidetta muutaman senttimetrin levyiselle alueelle käsiteltävän alueen ulkopuolelle (annostelulaitteen avulla). Parafiinikerros ei saa päästä kosketuksiin käsiteltävän alueen kanssa, jotta se ei peitä karstaa ja estä sen suoraa kosketusta NexoBrid-valmisteen kanssa. Jotta välttyttäisiin hiertyneen ihon mahdolliselta ärsyyntymiseltä, jonka tahaton kosketus NexoBrid-valmisteen kanssa voi aiheuttaa, sekä mahdolliselta haavapohjan verenvuodolta, on akuutteja haava-alueita, kuten viiltohaavoja tai eskarotomiaviiltoja suojattava steriilillä rasvaisella voidekerroksella tai rasvaisella haavasiteellä (esim. vaseliinia sisältävä sideharso).
- Palohaavaan on suihkutettava steriiliä isotonista natriumkloridiliuosta, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %). Haava on pidettävä kosteana koko käsittelytoimenpiteen ajan.

NexoBrid-geelin valmistaminen (jauheen sekoittaminen geeliin)

- NexoBrid-jauhe ja -geeli ovat steriilejä. Aseptista menetelmää on käytettävä, kun NexoBrid-jauhe sekoitetaan geeliin. Jauhetta ei saa vetää henkeen. Suojakäsineitä, suojavaatteita, suojalaseja ja kirurgista maskia on käytettävä.
- NexoBrid-jauheen sisältävä pullo on avattava repäisemällä alumiinikorkki varovasti irti ja poistamalla kumitulppa.
- Geelipulloa avattaessa on tarkistettava, että turvarengas irtoaa pullon korkista. Jos turvarengas oli jo valmiiksi irti korkista ennen sen avaamista, geelipullo on heitettävä pois ja otettava käyttöön uusi geelipullo.
- NexoBrid-jauhe siirretään sille tarkoitettuun geelipulloon.
- NexoBrid-jauhetta ja -geeliä sekoitetaan huolellisesti, kunnes ne muodostavat yhtenäisen, vaalean keltaisenruskean tai ruskehtavan seoksen. Yleensä tämä edellyttää, että NexoBrid-jauhetta ja -geeliä sekoitetaan 1-2 minuutin ajan.
- NexoBrid-geeli pitää valmistaa potilaan vuoteen vierellä.

NexoBrid-valmisteen käyttö

- Kostuta käsiteltävä alue steriilillä suolaliuoksella suihkuttamalla. Käsiteltävä alue on rajattava suojaamalla ympäröivä iho rasvaisella voiteella.
- NexoBrid-valmiste on käytettävä 15 minuutin kuluessa sen sekoittamisesta. Valmistetta on käytettävä paikallisesti levittämällä palohaavaan noin 1,5-3 millimetrin paksuinen kerros.
- Tämän jälkeen haava on peitettävä steriilillä okklusiivisella kalvosidoksella, joka kiinnittyy yllä annettujen ohjeiden mukaisesti levitettyyn steriiliin suojavoiteeseen (ks. *Potilaan ja haava-alueen valmisteleminen*). Okklusiosidoksen pitää olla täynnä NexoBrid-geeliä, ja on varmistettava erityisen huolellisesti, ettei tämän sidoksen alle jää ilmaa. Painamalla

okklusiosidosta kevyesti suojavoiteen kohdalta varmistetaan okklusiosidoksen kiinnittyminen suojavoiteeseen ja NexoBrid-valmisteen kosketus koko käsiteltävän alueen kanssa.

- Sidoksella peitetyn haavan päälle on asetettava löysä, paksu ja pehmeä sidos, joka pidetään paikallaan kiinnityssidoksen avulla.
- Sidos on pidettävä paikallaan 4 tuntia.

NexoBrid-valmisteen poistaminen

- NexoBrid-valmisteen poistaminen on kivulias toimenpide, joka vaatii riittävää kivunlievitystä ja/tai anestesiaa. Vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä on käytettävä sopivia kipua ennalta ehkäiseviä lääkevalmisteita.
- Kun NexoBrid-hoito on kestänyt 4 tuntia, okklusiosidos on poistettava aseptisesti.
- Suojavoide on poistettava steriilillä tulpalla välineellä (esim. kielilastaimella).
- Liuennut karsta on pyyhittävä pois haavasta steriilillä tulpalla välineellä.
- Haava on pyyhittävä huolellisesti, ensin suurella steriilillä ja kuivalla harsotaitoksella tai liinalla ja sen jälkeen steriilillä harsotaitoksella tai liinalla, joka on kasteltu steriilillä isotonisella natriumkloridiliuoksella, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %). Käsiteltäviä alueita on hangattava, kunnes näkyviin tulee vaaleanpunerva pinta, jossa on verta vuotavia kohtia, tai vaalea kudosis. Hankaaminen ei poista liukenematonta kiinni jäänyttä karstaa.
- Alueelle on asetettava antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos toisten 2 tunnin ajaksi.

Haavan hoito puhdistamisen jälkeen

- Puhdistettu alue on välittömästi peitettävä väliaikaisilla tai pysyvillä ihon korvikkeilla tai sidoksilla kuivumisen ja/tai pseudokarstan muodostumisen ja/tai infektion ehkäisemiseksi.
- Ennen kuin tuoreeltaan puhdistettu alue peitetään pysyvällä ihosiirteellä tai väliaikaisella ihon korvikkeella, on käytettävä eritettä imevää, kosteasta kuivaksi muuttuvaa sidosta.
- Ennen graftien tai ensisijaisen sidoksen käyttöä on käsitelty haavan pohja siistittävällä huolellisesti esimerkiksi harjaamalla tai kaapimalla, jotta sidos kiinnittyy siihen.
- Haavat, joissa on kolmannen asteen ja syvien palovammojen alueita, on peitettävä autograaftilla mahdollisimman pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen. Myös syvien toisen asteen palovammojen kohdalla on huolellisesti harkittava pysyvien ihosiirteiden (esim. autograaftien) asettamista niiden päälle pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen.

Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

Kutakin NexoBrid-pulloa ja -geeliä ja käyttökuntoon saatettua geeliä saa käyttää vain yhdelle potilaalle.

Työperäisen bromelaiinialistuksen on raportoitu aiheuttaneen herkistymistä. Herkistyminen on voinut johtua bromelaiinijauheen hengittämisestä. Bromelaiinin aiheuttamia allergisia reaktioita ovat esimerkiksi anafylaktiset reaktiot ja muut välittömät reaktiot, joiden ilmenemismuotoja ovat mm. bronkospasmi, angioedeema, urtikaria sekä limakalvo- ja gastrointestinaaliset reaktiot. Kun NexoBrid-jauhe sekoitetaan geeliin, sen käsittelyssä on noudatettava asianmukaisia menettelyjä ja käytettävä suojakäsineitä, suojavaatteita, suojalaseja ja kirurgista maskia. Jauhetta ei saa vetää henkeen.

Vältä valmisteen tahatonta joutumista silmiin. Jos valmistetta pääsee silmiin, huuhtelee niitä runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Jos NexoBrid-valmistetta joutuu iholle, huuhtelee se pois vedellä.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NexoBrid 5 g jauhe ja geeli geeliä varten bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NexoBrid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NexoBrid-valmistetta
3. Miten NexoBrid-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
6. NexoBrid-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NexoBrid on ja mihin sitä käytetään

Mitä NexoBrid on

NexoBrid sisältää entsyymien seosta, jota kutsutaan bromelaiinilla rikastetuksi proteolyyttisten entsyymien konsentraatiksi, ja se on valmistettu ananaskasvin varren uutteesta.

Mihin NexoBrid-valmistetta käytetään

NexoBrid-valmistetta käytetään aikuispotilaille poistamaan palanutta kudosta ihon syvistä toisen ja kolmannen asteen palohaavoista.

NexoBrid-valmisteen käyttö voi vähentää palaneen kudoksen kirurgisen poistamisen tarvetta ja/tai pienentää tarvittavan ihonsiirron laajuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NexoBrid-valmistetta

NexoBrid-valmistetta ei saa käyttää:

- jos olet allerginen bromelaiinille
- jos olet allerginen ananaskasveille
- jos olet allerginen papaiinille
- jos olet allerginen jauheen tai geelin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä, jos

- sinulla on sydänsairaus,
- sinulla on diabetes,
- sinulla on aktiivinen mahahaava,
- sinulla on verisuonisairaus (johon liittyy verisuonten ahtautumista),
- kehossasi on implanteja tai sydämentahdistin tai verisuonisuntti,
- sinulla on ongelmia verenvuotojen kanssa tai käytät verenohennuslääkkeitä,

- haavasi on joutunut / ovat joutuneet kosketuksiin kemikaalien tai muiden vaarallisten aineiden kanssa,
- sinulla on keuhkosairaus,
- keuhkosi ovat vaurioituneet tai ovat saattaneet vaurioitua savun hengittämisestä,
- olet allerginen, lateksille, mehiläisen pistolle tai oliivipuun siitepölylle, koska myös NexoBrid-valmiste voi aiheuttaa sinulle allergisia reaktioita.

Allergiset reaktiot voivat aiheuttaa esimerkiksi hengitysvaikeuksia, ihon turvotusta, nokkosihottumaa, muita ihoreaktioita, ihon punoitusta, alhaista verenpainetta, sydämen nopeaa sykettä ja vatsavaivoja tai tällaisten vaikutusten yhdistelmiä. Jos havaitset mitään näistä merkeistä tai oireista, kerro niistä heti lääkärille tai hoitajalle.

Allergiset reaktiot voivat olla vaikeita ja edellyttää lääketieteellistä hoitoa.

Jos NexoBrid-valmistetta joutuu iholle, huuhtelee se pois vedellä. Tällöin on epätodennäköisempää, että sinulla ilmenee allerginen reaktio NexoBrid-valmisteseen.

NexoBrid-valmisteen käyttö palaneen kudoksen poistamiseen voi aiheuttaa kuumetta, haavatulehduksen tai -infektion ja mahdollisesti yleisinfektion. Sinut voidaan tutkia säännöllisesti, jotta tällaiset tilat havaitaan. Sinulle voidaan antaa lääkkeitä infektioiden ehkäisemistä tai hoitamista varten.

NexoBrid voi heikentää veren hyytymiskykyä ja siten suurentaa verenvuotoriskiä. NexoBrid-valmistetta on käytettävä varoen, jos saat lääkkeitä, jotka heikentävät veren hyytymistä (nk. verenhennuslääkkeitä) tai jos sinulla on yleisen taipumus verenvuotoon, mahahaavaan, verenmyrkytykseen tai muuhun sairauteen, joka voi aiheuttaa verenvuotoa. NexoBrid-hoidon jälkeen lääkäri voi tarkistaa veren hyytymiskyvyn.

NexoBrid-valmisteen joutumista silmiin pitää välttää. Jos NexoBrid-valmistetta pääsee silmiin, huuhtelee niitä runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan.

Haavan paranemisiongelmiin välttämiseksi hoidettu palohaava pitää peittää mahdollisimman pian väliaikaisella tai pysyvällä ihon korvikkeella tai sidoksella.

NexoBrid-valmistetta ei pidä käyttää kemiallisten aineiden aiheuttamissa palovammoissa, sähkön aiheuttamissa palovammoissa, jalkojen palovammoissa diabetespotilailla tai potilailla, joilla on ahtaava verisuonisairaus, epäpuhtaissa haavoissa eikä haavoissa, joissa NexoBrid saattaisi päästä kosketuksiin vieraiden materiaalien (esimerkiksi implantit, tahdistimet ja suntit) tai suurten verisuonten, silmien tai muiden tärkeiden kehon osien kanssa.

Lapset ja nuoret

NexoBrid-valmiste ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja NexoBrid

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Jos lääkäri määrää sinulle muita veren hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä, hän on varovainen ja seuraa mahdollisia merkkejä veren hyytymiskyvyn heikkenemisestä tai verenvuodosta, koska NexoBrid voi heikentää veren hyytymiskykyä.

NexoBrid saattaa:

- voimistaa sellaisten lääkkeiden vaikutusta, joiden toimintaa CYP 2C8 – ja CYP 2C9 -nimiset maksaentsyymit estävät. Tämä johtuu siitä, että NexoBrid voi imeytyä palohaavasta verenkiertoon. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:
 - amiodaroni (käytetään tiettyjen sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
 - amodiakiini ja klorokiini (käytetään malarian ja eräiden tulehdusten hoitoon)
 - fluvastatiini (käytetään kohonneen kolesterolipitoisuuden hoitoon)
 - pioglitatsoni, rosiglitatsoni, repaglinidi, tolbutamidi ja glipitsidi (käytetään diabeteksen hoitoon)

- paklitakseli ja sorafenibi (käytetään syövän hoitoon)
- torasemidi (käytetään lisäämään virtsaneritystä)
- ibuprofeeni (käytetään kuumeen, kivun ja joidenkin tulehdusten hoitoon)
- losartaani (käytetään korkean verenpaineen hoitoon)
- selekoksibi (käytetään joidenkin tulehdusten hoitoon)
- varfariini (käytetään veren hyytymisen vähentämiseksi) ja
- fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon)
- voimistaa fluorourasiiliksi ja vinkristiiniksi kutsuttujen syöpälääkkeiden aiheuttamia reaktioita
- aiheuttaa ei-toivottua verenpaineen alenemista, jos saat ACE:n estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään kohonneen verenpaineen ja muiden tilojen hoitoon
- lisää väsymystä, jos sitä käytetään yhtä aikaa väsymystä aiheuttavien lääkkeiden kanssa. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi unilääkkeet, ns. rauhoittavat lääkkeet, jotkut kipu- ja masennuslääkkeet
- haava-alueella käytetyt hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi saattavat heikentää lääkevalmisteen tehoa.

Jos et ole varma, käytätkö parhaillaan jotakin yllä mainituista lääkkeistä, keskustele lääkärin kanssa ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.

Raskaus ja imetys

NexoBrid-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Varmuuden vuoksi sinun ei pitäisi imettää ainakaan 4 vuorokauteen NexoBrid-valmisteen käytön jälkeen.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

3. Miten NexoBrid-valmistetta käytetään

NexoBrid on tarkoitettu vain ammattilaisten käyttöön palovammaklinikoilla. Lääkäri tai muu hoitoalan ammattilainen valmistaa sen juuri ennen käyttöä ja levittää sen.

5 g NexoBrid-jauhetta sekoitettuna 50 g:aan geeliä käytetään 1,5-3 millimetrin paksuisena kerroksena palohaava-alueelle, jonka koko on 2,5 prosenttia aikuispotilaan kehon pinta-alasta.

Valmiste jätetään vaikuttamaan 4 tunnin ajaksi ja poistetaan sen jälkeen. Toista ja myöhempää levitystä ei suositella.

- NexoBrid-valmisteella käsiteltävän alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta.

NexoBrid-geelin valmistusohjeet ovat tämän pakkausselosteen loppuosassa, lääketieteen tai hoitoalan ammattilaisille tarkoitettussa kohdassa.

Ennen valmisteen levittämistä palohaavaan NexoBrid-jauhe sekoitetaan geeliin. Valmiste pitää käyttää 15 minuutin kuluessa sekoittamisesta.

- NexoBrid-valmistetta käytetään puhtaalle, rakkulattomalle ja kostealle haava-alueelle.
- Muut lääkkeet (kuten hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi) poistetaan haava-alueelta ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.
- Ennen NexoBrid-valmisteen levitystä on käytettävä antibakteerisella liuoksella kasteltua sidosta 2 tuntia.
- Vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä ja ennen sen poistamista sinulle annetaan lääkettä, joka ehkäisee ja hoitaa kipua.

- Kun NexoBrid ja kuollut kudoks on poistettu haavasta, on käytettävä antibakteerisella liuoksella kasteltua sidosta toiset 2 tuntia.
- Jauhetta sisältävä pullo, geelipullo ja valmistettu geeli on tarkoitettu vain yhdelle potilaalle.

Jos NexoBrid-valmistetta käytetään liikaa

Jos palohaavaan levitetään liikaa NexoBrid-geeliä, ylimääräinen geeli voidaan pyyhkiä pois.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

NexoBrid voi aiheuttaa allergisia reaktioita, kuten hengitysvaikeuksia, ihon turvotusta, nokkosihottumaa, ihon punoitusta, alhaista verenvainetta, sydämen nopeaa sykettä ja huonovointisuutta/ oksentelua/vatsakrampeja tai tällaisten vaikutusten yhdistelmiä. Jos havaitset mitään näistä oireista tai merkeistä, kerro niistä heti lääkärille tai hoitajalle.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kuume

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kipu (palaneen kudoksen poiston aiheuttamaa kipua ehkäisevien tai hoitavien lääkkeiden käytöstä huolimatta)
- Palohaavan infektio
- Haavan komplikaatiot, mukaan lukien haavan aukeaminen, haavojen kuivuminen ja rikkoutuminen, ihosiirteiden kunnollisen paranemisen epäonnistuminen
- Ei-vakavat allergiset reaktiot, kuten ihottuma
- Nopea syke

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Vakavat allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaksi

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NexoBrid-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä NexoBrid-valmistetta pullon, pullon ja rasian etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP" tai "Käyt. viim.") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C:ssa).

NexoBrid-valmiste pitää säilyttää pystyasennossa, jotta geeli pysyy pullon pohjalla, sekä alkuperäispakkauksessa, koska on herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

NexoBrid pitää käyttää 15 minuutin kuluessa siitä, kun jauhe on sekoitettu geeliin.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NexoBrid sisältää

- Vaikuttava aine (pullossa olevassa jauheessa) on bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti: yksi pullo sisältää 5 g, mikä vastaa geeliin sekoituksen jälkeen 0,09 g/g bromelaiinilla rikastettua proteolyyttisten entsyymien konsentraattia.
- Muut aineet ovat:
 - o jauhe: ammoniumsulfaatti ja etikkahappo.
 - o geeli: geelikarbomeeri 980, vedetön dinatriumfosfaatti, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

NexoBrid toimitetaan jauheena ja geelinä geeliä varten (jauhetta pullossa (5 g) ja geeliä pullossa (50 g)), yhden kappaleen pakkaus (pakkaus sisältää yhden pullon jauhetta ja yhden pullon geeliä).

Jauhe on kellertävää tai vaalean keltaisenruskeaa. Geeli on kirkasta ja väritöntä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Valmistaminen ja käyttö

Mikrobiologisista syistä ja koska valmisteen entsyymattinen aktiivisuus vähenee jatkuvasti sekoittamisen jälkeen, käyttökuuntoon saatettu valmiste on käytettävä heti (15 minuutin kuluessa).

NexoBrid-valmistetta käytetään puhtaalle, keratiinittomalle (rakkulat poistettu) ja kostealle haava-alueelle.

Haavassa paikallisesti käytetyt lääkevalmisteet (kuten hopeasulfadiatsiini tai povidonijodi) on poistettava ja haava on puhdistettava ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.

Potilaan ja haava-alueen valmisteleminen

- NexoBrid-valmisteella käsiteltävän haava-alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta.
- Entsyymattainen puhdistus on kivulias toimenpide, joka vaatii riittävää kivunlievitystä ja/tai anestesiaa. Potilaalle on annettava ennalta ehkäisevää kipulääkitystä laaja-alaista sidosten vaihtoa koskevan yleisen käytännön mukaan ja lääkitys on aloitettava vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.
- Haava on puhdistettava huolellisesti ja keratiinikerros tai rakkulat on poistettava sen pinnalta, sillä keratiini estää karstan suoran kosketuksen NexoBrid-valmisteen kanssa ja estää siten karstan poistamisen NexoBrid-valmisteella.
- Alueelle on asetettava antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos 2 tunnin ajaksi.
- Kaikki paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet on poistettava ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä. Alueelle jääneet antibakteeriset lääkevalmisteet voivat vähentää NexoBrid-valmisteen aktiviteettia ja heikentää sen tehoa.
- Käsiteltävää karsta-aluetta ympäröivä alue on suojattava steriilillä parafiinivoiteella levittämällä voidetta muutaman senttimetrin levyiselle alueelle käsiteltävän alueen ulkopuolelle (annostelulaitteen avulla). Parafiinikerros ei saa päästä kosketuksiin käsiteltävän alueen kanssa, jotta se ei peitä karstaa ja estä sen suoraa kosketusta NexoBrid-valmisteen kanssa. Jotta välttyttäisiin hiertyneen ihon mahdolliselta ärsyntyneiseltä, jonka tahaton kosketus NexoBrid-valmisteen kanssa voi aiheuttaa, sekä mahdolliselta haavapohjan verenvuodolta, on akuutteja haava-alueita, kuten viiltohaavoja tai eskarotomiaviiltoja suojattava steriilillä rasvaisella voidekerroksella tai rasvaisella haavasiteellä (esim. vaseliinia sisältävä sideharso).
- Palohaavaan on suihkutettava steriiliä isotonista natriumkloridiliuosta, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %). Haava on pidettävä kosteana koko käsittelytoimenpiteen ajan.

NexoBrid-geelin valmistaminen (jauheen sekoittaminen geeliin)

- NexoBrid-jauhe ja -geeli ovat steriilejä. Aseptista menetelmää on käytettävä, kun jauhe sekoitetaan geeliin. Jauhetta ei saa vetää henkeen. Suojakäsineitä, suojavaatteita, suojalaseja ja kirurgista maskia on käytettävä.
- NexoBrid-jauheen sisältävä pullo on avattava repäisemällä alumiinikorkki varovasti irti ja poistamalla kumitulppa.
- Geelipulloa avattaessa on tarkistettava, että turvarengas irtoaa pullon korkista. Jos turvarengas oli jo valmiiksi irti korkista ennen sen avaamista, geelipullo on heitettävä pois ja otettava käyttöön uusi geelipullo.
- NexoBrid-jauhe siirretään sille tarkoitettuun geelipulloon.
- NexoBrid-jauhetta ja -geeliä sekoitetaan huolellisesti, kunnes ne muodostavat yhtenäisen, vaalean keltaisenruskean tai ruskehtavan seoksen. Yleensä tämä edellyttää, että NexoBrid-jauhetta ja -geeliä sekoitetaan 1-2 minuutin ajan.
- NexoBrid-geeli pitää valmistaa potilaan vuoteen vierellä.

NexoBrid-valmisteen käyttö

- Kostuta käsiteltävä alue steriilillä suolaliuoksella suihkuttamalla. Käsiteltävä alue on rajattava suojaamalla ympäröivä iho rasvaisella voiteella.
- NexoBrid-valmiste on käytettävä 15 minuutin kuluessa sen sekoittamisesta. Valmistetta on käytettävä paikallisesti levittämällä palohaavaan noin 1,5-3 millimetrin paksuinen kerros.
- Tämän jälkeen haava on peitettävä steriilillä okklusiivisella kalvosidoksella, joka kiinnittyy yllä annettujen ohjeiden mukaisesti levitettyyn steriiliin suojavoiteeseen (ks. *Potilaan ja haava-alueen valmisteleminen*). Okklusiosidoksen pitää olla täynnä NexoBrid-geeliä, ja on varmistettava erityisen huolellisesti, ettei tämän sidoksen alle jää ilmaa. Painamalla okklusiosidosta kevyesti suojavoiteen kohdalta varmistetaan okklusiosidoksen kiinnittyminen suojavoiteeseen ja NexoBrid-valmisteen kosketus koko käsiteltävän alueen kanssa.
- Sidoksella peitetyn haavan päälle on asetettava löysä, paksu ja pehmeä sidos, joka pidetään paikallaan kiinnityssidoksen avulla.
- Sidos on pidettävä paikallaan 4 tuntia.

NexoBrid-valmisteen poistaminen

- NexoBrid-valmisteen poistaminen on kivulias toimenpide, joka vaatii riittävää kivunlievitystä ja/tai anestesiaa. Vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä on käytettävä sopivia kipua ennalta ehkäiseviä lääkevalmisteita.
- Kun NexoBrid-hoito on kestänyt 4 tuntia, okklusiosidos on poistettava aseptisesti.
- Suojavoide on poistettava steriilillä tylpällä välineellä (esim. kielilastaimella).
- Liuennut karsta on pyyhittävä pois haavasta steriilillä tylpällä välineellä.
- Haava on pyyhittävä huolellisesti, ensin suurella steriilillä ja kuivalla harsotaitoksella tai liinalla ja sen jälkeen steriilillä harsotaitoksella tai liinalla, joka on kasteltu steriilillä isotonisella natriumkloridiliuoksella, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %). Käsiteltyä aluetta on hangattava, kunnes näkyviin tulee vaaleanpunerva pinta, jossa on verta vuotavia kohtia, tai vaalea kudus. Hankaaminen ei poista liukenematonta kiinni jäänyttä karstaa.
- Alueelle on asetettava antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos toisten 2 tunnin ajaksi.

Haavan hoito puhdistamisen jälkeen

- Puhdistettu alue on välittömästi peitettävä väliaikaisilla tai pysyvillä ihon korvikkeilla tai sidoksilla kuivumisen ja/tai pseudokarstan muodostumisen ja/tai infektion ehkäisemiseksi.
- Ennen kuin tuoreeltaan puhdistettu alue peitetään pysyvällä ihosiirteellä tai väliaikaisella ihon korvikkeella, on käytettävä eritettä imevää, kosteasta kuivaksi muuttuvaa sidosta.
- Ennen graftien tai ensisijaisen sidoksen käyttöä on käsitelty haavan pohja siistittävä huolellisesti esimerkiksi harjaamalla tai kaapimalla, jotta sidos kiinnittyy siihen.
- Haavat, joissa on kolmannen asteen ja syvien palovammojen alueita, on peitettävä autograftilla mahdollisimman pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen. Myös syvien toisen asteen palovammojen kohdalla on huolellisesti harkittava pysyvien ihosiirteiden (esim. autograftien) asettamista niiden päälle pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen.

Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

Kutakin NexoBrid-pulloa ja -geeliä ja käyttökuntoon saatettua geeliä saa käyttää vain yhdelle potilaalle.

Työperäisen bromelaiinialtistuksen on raportoitu aiheuttaneen herkistymistä. Herkistyminen on voinut johtua bromelaiinijauheen hengittämisestä. Bromelaiinin aiheuttamia allergisia reaktioita ovat esimerkiksi anafylaktiset reaktiot ja muut välittömät reaktiot, joiden ilmenemismuotoja ovat mm. bronkospasmi, angioedeema, urtikaria sekä limakalvo- ja gastrointestinaaliset reaktiot. Kun NexoBrid-jauhe sekoitetaan geeliin, sen käsittelyssä on noudatettava asianmukaisia menettelyjä ja käytettävä suojakäsineitä, suojavaatteita, suojalaseja ja kirurgista maskia. Jauhetta ei saa vetää henkeen.

Vältä valmisteen tahatonta joutumista silmiin. Jos valmistetta pääsee silmiin, huuhtelee niitä runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Jos NexoBrid-valmistetta joutuu iholle, huuhtelee se pois vedellä.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.