

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

NexoBrid 2 g por és gél, gél készítéséhez

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 g, bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátumot tartalmaz, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú, bromelinben dúsított proteolitikus enzimnek felel meg (vagy 2 g/22 g-os gélnek) injekciós üvegenként.

A proteolitikus enzimek olyan enzimek keveréke, amelyet az *Ananas comosus* (ananászserje) hajtásából vonnak ki.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por és gél, gélhez

A por törtfehér vagy világos sárgásbarna színű. A gél tiszta és színtelen.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A NexoBrid felnőttek mély, részleges és teljes vastagságú termikus égési sebein lévő pörkök eltávolítására javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert égési sérülések ellátására specializálódott centrumokban, kizárólag képzett egészségügyi szakembereknek szabad alkalmazni.

#### Adagolás

2 g por, 20 g gélben, a teljes testfelszín (TTF) 1%-ának megfelelő felszínű égési seben, 1,5-3 mm vastagságú gélrétegben alkalmazandó felnőtteknél.

A gél alkalmazása nem javasolt a TTF 15%-ánál nagyobb területen (lásd még 4.4 pont, Coagulopathia).

4 órán keresztül kell érintkeznie az égett területtel. Továbbra is nagyon korlátozott információ áll rendelkezésre a gyógyszer használatával kapcsolatban olyan területeken, ahol az első alkalmazás után pörk maradt vissza.

Második és további alkalmazás nem javasolt.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

Nincsen információ vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazással kapcsolatban. Ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell.

#### *Májkárosodás*

Nincsen információ májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazással kapcsolatban. Ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell.

#### *Idősek*

Az idős (65 év feletti) betegek kezeléséről korlátozottak a tapasztalatok. Nem szükséges az adag módosítása.

#### *Gyermekek és serdülők*

A kezelés biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Ez a gyógyszer 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

#### Az alkalmazás módja

Külsőleges alkalmazásra.

Használat előtt a port a géllal összekeverve homogén gél kell készíteni (lásd 6.6 pont). Az összekeverésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Összekeverés után a gél tiszta, keratinmentes (a hólyagokat el kell távolítani) és nedves sebfelületen kell alkalmazni.

Minden egyes injekciós üveg, gél vagy feloldott gél kizárólag egyszer használható.

A seben helyileg alkalmazott gyógyszereket (úgy mint az ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid) el kell távolítani, és a sebet a gél alkalmazása előtt meg kell tisztítani, mivel a gyógyszerekkel és azok maradványaival telített égési pörk csökkenti a gél aktivitását és hatékonyságát.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésével kapcsolatos utasításokat lásd a 6.6 pontban.

#### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

A gyógyszerpornak a gélhez történő elkeverésekor megfelelő kezelés szükséges, beleértve a kesztyű és védőruházat viselését, valamint a szemvédő szemüveg és a sebészeti maszk viselését (lásd 4.4 pont). A port nem szabad belelegezni, lásd 6.6 pont.

#### *A beteg és a sebfelszín előkészítése*

Nem javasolt a teljes testfelszín 15%-ánál nagyobb sebfelszínt kezelni a gyógyszerrel (lásd még 4.4 pont, Coagulopathia).

- Az enzimikus *debridement* fájdalmas eljárás, és megfelelő fájdalomcsillapítást és/vagy érzéstelenítést igényel. A fájdalomcsillapítást a kiterjedt kötéscserénél megszokott gyakorlatnak megfelelően, legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása előtt kell megkezdeni.
- A sebet alaposan meg kell tisztítani, és a felszínes keratinréteget vagy hólyagokat a sebfelületről el kell távolítani, mivel a keratin megakadályozza, hogy a gél közvetlenül érintkezzen a pörkkel, így nem tudja azt eltávolítani.
- 2 órán keresztül antibakteriális oldattal átitatott kötést kell alkalmazni.
- A gél alkalmazása előtt minden, helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert el kell távolítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer csökkentheti a NexoBrid hatását azáltal, hogy csökkenti annak hatásosságát.
- A kezelendő területen kívül eső, néhány centiméteres sávra (valamilyen adagoló segítségével) steril, paraffinos kenőcsöt kell felvinni, így izolálva azt a területet, ahonnan el akarja távolítani a pörköt. A paraffinos réteg nem érintkezhet a kezelendő területtel, nehogy lefedje a pörköt, mivel így gátolná, hogy a kezelendő terület közvetlen érintkezésbe kerüljön a géllal.

A géllal véletlenül érintkező, horzsolt bőr lehetséges irritációjának és a sebágy esetleges vérzésének megelőzése érdekében az akut sebtületeket (például szakított sebek vagy escharotomiás incisiók) steril, zsíros kenőcsréteggel vagy zsíros kötszerrel (pl. vazelines gézlap) kell védeni.

- Steril, izotóniás, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot kell az égési sebre permetezni. A sebet a gyógyszer alkalmazása során nedvesen kell tartani.

#### *A gél alkalmazása*

- Nedvesítse be a kezelendő területet, spricceljen steril sóoldatot az adhezív védőgátként zsíros kenőccsel határolt területre.
- Az összekeverést követő 15 percen belül a gél helyileg, a megnedvesített égési seb felszínén, mintegy 1,5-3 milliméteres rétegvastagságban kell alkalmazni.
- A sebet olyan steril, okkluzív filmkötéssel kell ellátni, amely hozzátapad a fenti utasításoknak megfelelően felvitt, steril, adhezív védőgátként alkalmazott anyaghoz (lásd az *A beteg és a sebfelszín előkészítése*). A gélnek teljesen ki kell töltenie az okkluzív kötést, és különösen ügyelni kell arra, hogy ne maradjon levegő az okkluzív kötés alatt. Az okkluzív kötés óvatos rányomása az adhezív védőgáttal való érintkezés területén biztosítja a tapadást az okkluzív film és a védőgát között, ezáltal elérhető, hogy a gél teljes mértékben a kezelt területen maradjon.
- A bekötözött sebet egy laza, vastag és puha kötéssel kell fedni, amelyet pólyával kell rögzíteni.
- A kötésnek 4 órán keresztül kell fent lennie.

#### *A gél eltávolítása*

- A gyógyszer eltávolítása fájdalmas eljárás, és megfelelő fájdalomcsillapítást és/vagy érzéstelenítést igényel. Legalább 15 perccel a gél alkalmazása előtt, preventív céllal megfelelő fájdalomcsillapító gyógyszert kell alkalmazni.
- A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése után 4 órával, aszeptikus technika alkalmazásával az okkluzív kötést el kell távolítani.
- Egy steril, tompa szélű eszköz (pl. nyelvlapoc) segítségével el kell távolítani az adhezív védőgáttal.
- Egy steril, tompa szélű eszköz segítségével a feloldódott pörköt le kell törölni a sebről.
- Először egy nagy, steril, száraz gézdarabbal vagy törlővel, majd egy steril, izotóniás, 9 mg/ml-es (0,9%) sóoldattal átitatott steril gézzel vagy törlővel alaposan át kell törölni a sebet. Addig kell dörzsölni a kezelt területet, amíg pontszerű vérzésekkel tarkított rózsaszín felszín vagy fehéres szövet nem lesz látható. A dörzsölés azokon a helyeken, ahol a pörk még megmaradt, nem fogja eltávolítani az odatapadt, fel nem oldott pörköt.
- További 2 órán át antibakteriális oldattal átitatott kötést kell alkalmazni.

#### *Sebkezelés a debridement után*

- A *debridement* által kezelt területet azonnal ideiglenes vagy végleges bőrpótlóval vagy kötéssel kell fedni, ezzel megelőzve a kiszáradást és/vagy az álpörkök és/vagy fertőzések kialakulását.
- A végleges vagy ideiglenes bőrpótlónak az enzimatis *debridement* által frissen kezelt területre történő felhelyezése előtt egy átitatott, úgynevezett „wet-to-dry” kötést kell a sebre helyezni.
- A graftok vagy az elsődleges kötés felhelyezése előtt a *debridement*-tel kezelt sebágyat meg kell tisztítani, és pl. dörzsöléssel vagy kaparással fel kell frissíteni, így lehetővé téve, hogy a kötés megtapadjon.
- Azokat a sebeket, amelyek teljes vastagságú és mély égést szenvedett területek vannak, a kezelés alkalmazása után, amilyen hamar csak lehet, autografttal kell ellátni. Alaposan megfontolandó a végleges bőrfedők (pl. autograftok) alkalmazása mély, részleges vastagságú sebekben is, röviddel a *debridement* kezelés után (lásd 4.4 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, az ananással vagy papainnal (lásd még 4.4 pont), vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

## Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

## Túlérzékenységi reakciók

A gyógyszer (mivel ez egy fehérjekészítmény) szenszítizáló potenciálját figyelembe kell venni. A kezeléssel történő *debridement*-en átesett betegeknél súlyos allergiás reakciókról, köztük anaphylaxiáról is (olyan manifesztációkkal, mint a bőrkiütés, erythema, hypotonia, tachycardia) beszámoltak (lásd 4.8 pont). Ezekben az esetekben lehetségesnek tartották az e gyógyszerrel való ok-okozati összefüggést, de figyelembe kell venni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel, például opioid fájdalomcsillapítókkal szembeni lehetséges allergiát is.

A szakirodalomban beszámoltak allergiás reakciókról az inhalált bromelinre (ideértve az anaphylaxiás reakciókat és más, azonnali típusú reakciókat is, amelyek bronchospasmusban, angiooedémában, urticariában és nyálkahártya- illetve gyomor-, bélrendszeri reakciókban nyilvánulnak meg). Nem igazoltak foglalkozási ártalmat a NexoBrid gél elkészítése során a levegőben lebegő részecskék mennyiségét értékelő vizsgálatban.

Ezenfelül késői típusú allergiás bőrreakcióról (cheilitis) számoltak be, hosszú távú bőrexpozíciót (szájvíz) követően, illetve olyan szenszítizációról számoltak be, amely gyaníthatóan orális, valamint ismétlődő, foglalkozás körében elszennvedett légúti expozíciót követően alakult ki.

Az alkalmazás előtt a beteg kórelőzményében szerepelő allergiáról kell tájékozódni (lásd 4.3 és 6.6 pont).

## Bőrexpozíció

Bőrexpozíció esetén a gyógyszert vízzel le kell mosni, ezáltal csökken a bőrszenszítizáció valószínűsége (lásd 6.6 pont).

## Kereszt-szenszitivitás

A szakirodalomban a bromelin és a papain, valamint a latexfehérjék (latex-gyümölcs szindrómaként ismert), méhméreg és az olívafa pollenje közötti kereszt-szenszitivitásról számoltak be.

## Fájdalomcsillapítás

Az enzimátikus *debridement* fájdalmas eljárás, kizárólag megfelelő fájdalomcsillapítás és/vagy érzéstelenítés létrejötte után végezhető.

## Égési sebek, amelyek esetén ez a gyógyszer nem javasolt

A kezelés alkalmazása nem javasolt:

- olyan áthatoló égési sebek esetén, amikor idegen anyag (pl. implantátum, pacemaker és söntök) és/vagy létfontos képletek (pl. nagy erek, szem) vannak vagy lehetnek kitéve a *debridement* folyamatának;
- vegyi égés okozta sebek;
- radioaktív vagy más veszélyes anyaggal szennyezett sebek esetén azért, hogy elkerüljék a készítménnyel kapcsolatos, előre nem látható reakciókat, valamint az ártalmas anyag szétterjedésének fokozott kockázatát;
- égési sebek a lábon, diabéteszes vagy érszűkületben szenvedő betegeknél;
- elektromos égési sérülések.

## Égési sebek, amelyekkel kapcsolatban nincs tapasztalat vagy csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre

A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat:

- gáttáji vagy genitalis égési sebek esetén.

### Alkalmazása cardiopulmonalis és tüdőbetegségben szenvedő betegeknél

Cardiopulmonalis és tüdőbetegségben szenvedő betegeknél, ideértve a tüdő égési sérülését és a tüdő gyanított égését is, ez a gyógyszer elővigyázatossággal alkalmazandó.

### Az arc égési sérülései

A szakirodalomban beszámoltak ezen gyógyszer sikeres alkalmazásáról az arc égési sérülései esetén. A gyógyszer alkalmazásában nem jártas égés- és plasztikai sebészeknek nem javasolt a készítmény alkalmazása az arc égési sérülései esetén. A kezelést az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

### Szemvédelem

A szemmel való közvetlen érintkezés kerülendő. A szemet gondosan védeni kell az arc égési sérüléseinek kezelése során zsíros szemészeti kenőccsel és a szem körül alkalmazott adhezív barrier vazelines kenőccsel, záró filmréteget kell létrehozni és fedni, illetve izolálni kell a szemet. Amennyiben a gyógyszer a szembe került, akkor az érintett szemet bő vízzel, legalább 15 percen keresztül kell öblögetni. *Debridement* előtt és után is javasolt szemészeti vizsgálat.

### Szisztémás felszívódás

A bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum szisztémásan felszívódik az égési sebek területéről (lásd 5.2 pont). Korlátozott farmakokinetikai adatok állnak rendelkezésre a teljes testfelszín 15%-át meghaladó méretű égési sebekkel rendelkező betegek vonatkozásában. Biztonságossági megfontolásokból (lásd még 4.4 pont, Coagulopathia) ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt a teljes testfelszín (TTF) 15%-ánál nagyobb területen.

### A sebszövődmények megelőzése

A gyógyszer alkalmazása során be kell tartani az égési sebek megfelelő ellátására vonatkozó általános irányelveket. Ez magába foglalja az expozíciónak kitett szövetek megfelelő sebfedésének biztosítását (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatok során a látható dermalis részekkel rendelkező sebeket hagyták spontán epithelialisatio útján gyógyulni. Számos esetben nem történt megfelelő gyógyulás, és egy későbbi időpontban autograft átültetése vált szükségessé, így elhúzódott a sebzáródás, amely a sebszövődmények fokozott kockázatával társulhat. Ezért a teljes vastagságú és mély égést elszenvedett területekkel rendelkező sebeket, amelyek nem gyógyulnak spontán a seb epithelializációjával, a NexoBrid alkalmazása után, amilyen hamar csak lehet autografttal kell ellátni (lásd az 5.1 pont). Alaposan megfontolandó a végleges bőrfedők (pl. autograftok) alkalmazása mély, részleges vastagságú sebekben is, röviddel a NexoBrid-del végzett *debridement* után (lásd 4.2 és 4.8 pont). Akárcsak sebészi *debridement*-tel kezelt sebágy esetén, a kiszáradás és/vagy álpörk képződésének és/vagy a fertőződés megakadályozása céljából a kezelt területet azonnal ideiglenes vagy végleges bőrpótlóval vagy kötéssel kell fedni. Az enzimatis *debridement*-tel frissen kezelt területen történő végleges bőrfedés (pl. autograft) vagy ideiglenes bőrpótlás (pl. allograft) alkalmazásakor gondosan kell eljárni, azaz pl. dörzsöléssel vagy kaparással meg kell tisztítani és fel kell frissíteni a kezelt sebágyat azért, hogy a fedés jól megtapadhatson.

### Coagulopathia

A bromelin orális alkalmazását követő lehetséges hatásként a szakirodalomban a thrombocyt-aggregáció valamint a plazma fibrinogénszintjének csökkenéséről, továbbá a parciális trombolasztin és a protrombinidő mérsékelt megnyúlásáról számoltak be. *In vitro* és állatkísérletes

adatok arra utalnak, hogy a bromelin elősegítheti a fibrinolízist. A gyógyszer klinikai fejlesztése során nem volt jele megnövekedett vérzési hajlamnak vagy a *debridement* helyén fellépő vérzésnek.

A kezelés alkalmazása nem javasolt kontrollálatlan véralvadási zavarban szenvedő betegeknél. Elővigyázatosan alkalmazandó véralvadásgátló kezelést vagy egyéb a véralvadást befolyásoló gyógyszert szedő betegeknél, alacsony vérlemezkesszámmal, illetve valamilyen más okból – pl. pepticus fekély vagy sepsis – fokozott vérzési kockázattal rendelkező betegeknél. A betegeknél figyelni kell a véralvadási zavarok esetleges jeleit és a vérzés jeleit.

#### Klinikai monitorozás

Az égési sérült betegek rutin monitorozásán (pl. élettani paraméterek, vértérfogat/víz/elektrolit-háztartás, teljes vérkép, a szérumalbumin- és a májenzimek szintje) túlmenően, a gyógyszerrel kezelt betegeknél az alábbiakat kell figyelemmel kísérni:

- A testhőmérséklet emelkedése.
- Helyi és szisztémás gyulladós és fertőzőes folyamatok jelei.
- Olyan állapotok, amelyeket az analgeticus praemedicatio (pl. gyomortágulat, émelygés és hirtelen hányás kockázata, székrekedés) vagy antibiotikus profilaxis (pl. hasmenés) előidézhet vagy súlyosbíthat.
- Helyi vagy szisztémás allergiás reakciók jelei.
- A véralvadásra kifejtett potenciális hatások (lásd fent).

#### A helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszer eltávolítása a NexoBrid alkalmazása előtt

A gyógyszer alkalmazása előtt minden, helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert el kell távolítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer csökkentheti a gyógyszer hatását azáltal, hogy csökkenti annak hatásosságát.

Megfelelő kezelés szükséges, beleértve a kesztyű és védőruházat viselését, valamint a szemvédő szemüveg és a sebészeti maszk viselését. A port nem szabad belélegezni.

### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

#### Véralvadást befolyásoló gyógyszerek

A bromelin orális alkalmazását követő lehetséges hatásként a trombocytáaggregáció valamint a plazma fibrinogénszintjének csökkenéséről, valamint a parciális tromboplasztin és a protrombinidő mérsékelt megnyúlásáról számoltak be. *In vitro* és állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a bromelin elősegítheti a fibrinolízist. Elővigyázatosság és monitorozás szükséges, ha egyidejűleg olyan gyógyszert írnak fel, amely befolyásolja a véralvadást (lásd még 4.4 pont).

#### CYP2C8- és CYP2C9-szubsztrátok

Ha felszívódik, a gyógyszer a citokróm P-450 2C8 (CYP2C8) és P-450 2C9 (CYP2C9) inhibitora. Ezt figyelembe kell venni, ha ezt a gyógyszert olyan betegnél alkalmazzák, akik CYP2C8-szubsztrátot (ideértve az amidaront, amodiakvint, klorokvint, fluvasztatint, paklitaxelt, pioglitazont, repaglinidet, rozigitazont, szorafenibet és toraszemidet) és CYP2C9-szubsztrátot (ideértve az ibuprofént, tolbutamidot, glipizidet, lozartánt, celekoxibet, warfarint és fenitoint) kapnak.

#### Helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszerek

A helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszerek (pl. ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid) csökkenthetik ezen gyógyszer hatékonyságát (lásd 4.4 pont).

#### Fluorouracil és vinkrisztin

A bromelin fokozhatja a fluorouracil és a vinkrisztin hatását. A betegeknél a fokozott toxicitást monitorozni kell.

#### ACE-gátlók

A bromelin fokozhatja az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását, miáltal azok a vártnál nagyobb vérnyomáscsökkenést okoznak. Az ACE-gátlókat kapó betegek vérnyomását monitorozni kell.

#### Benzodiazepinek, barbiturátok, narkotikumok és antidepresszánsok

A bromelin fokozhatja néhány gyógyszer (pl. benzodiazepinek, barbiturátok, narkotikumok és antidepresszánsok) álmoságot előidéző hatását. Ezt ilyen gyógyszerek adagolásánál figyelembe kell venni.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ.

Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek e gyógyszer embrionális/fötális fejlődésre kifejtett potenciális zavaró hatásának helyes megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

Mivel a gyógyszer biztonságos alkalmazását terhességben még nem igazolták, ezért ellenjavallt terhesség alatt.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A NexoBrid alkalmazásának megkezdésétől számítva a szoptatást legalább 4 napig fel kell függeszteni.

#### Termékenység

A gyógyszer termékenységre kifejtett hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem értelmezhető.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás az átmeneti lázas állapot/hyperthermia és a helyi fájdalom volt (incidencia 15,2%, illetve 4,0%).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A továbbiakban az alábbi meghatározások vonatkoznak a gyakorisággal kapcsolatos terminológiára: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).



Az alább felsorolt mellékhatásokkal kapcsolatos gyakoriságok azt tükrözik, amikor ezt a gyógyszert mély, részleges vagy teljes vastagságú égések pörkének eltávolítására használták, olyan terápia részeként, amelybe beletartozott a helyileg alkalmazott antibakteriális profilaxis, a javasolt fájdalomcsillapítás, és a kezelés alkalmazása után a sebfelület fedése 4 órán át, okkluzív kötéssel, amely a NexoBrid-et a seben tartotta.

#### *Fertőző betegségek és parazitafertőzések*

Gyakori: Sebfertőzés\*

#### *Immunrendszeri betegségek és tünetek*

Gyakori: Nem súlyos allergiás reakciók, mint bőrkiütés<sup>a</sup>

Nem ismert: Súlyos allergiás reakció, beleértve az anaphylaxist is<sup>a</sup>

#### *Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*

Gyakori: Tachycardia\*

#### *A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei*

Gyakori: Sebbel kapcsolatos szövödmény\*

#### *Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*

Nagyon gyakori: Lázás állapot/hyperthermia\*

Gyakori: Helyi fájdalom\*

\* lásd Egyes kiválasztott mellékhatások leírása alpontot alább.

<sup>a</sup>: lásd 4.4 pont.

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Lázás állapot/hyperthermia*

A kezelési területen a gyógyszer használata előtt és után antibakteriális beáztatást (lásd 4.2 pont) rutinszerűen alkalmazó összevont vizsgálatok (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02) során lázas állapotról vagy hyperthermiáról a kezelt betegek 15,2%-ánál számoltak be, míg a hagyományos kezelést kapó, kontrollbetegek 11,3%-ánál jelentettek ilyen.

Az antibakteriális beáztatás nélküli korai vizsgálatokban (MW2001-10-03 és MW2002-04-01 vizsgálatok) lázas állapotról vagy hyperthermiáról számoltak be a NexoBrid-del kezelt csoport betegeinek 35,1%-ánál, míg a hagyományos kezelést alkalmazó betegek 8,6%-ánál.

#### *Helyi fájdalom*

Összevont vizsgálatokban (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02), amikor a gyógyszerrel végzett kezelés magában foglalta az égési sérült betegek kiterjedt kötőszöveténél rutinszerűen alkalmazott megelőző fájdalomcsillapítást is (lásd 4.2 pont), fájdalomról a gyógyszerrel kezelt betegek 4,0%-ánál számoltak be, míg a hagyományos kezelést alkalmazó, kontrollbetegek 3,8%-ánál jelentettek ilyen.

Azon korai vizsgálatok során, amelyekben a gyógyszerrel kezelt betegeknél a fájdalomcsillapítást igény szerint alkalmazták, fájdalomról a gyógyszerrel kezelt betegek 23,4%-ánál, míg a hagyományos kezelést alkalmazó csoportnál 5,7%-nál számoltak be.

#### *Sebfertőzés*

A gyógyszerrel történő kezelés előtt és után a kezelési területen antibakteriális áztatást rutinszerűen alkalmazó vizsgálatokban (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02 vizsgálatok) a sebfertőzés incidenciája 5,4% volt a gyógyszerrel kezelt csoportban és 8,1% a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban.

A kezelési terület rutinszerű antibakteriális áztatásának bevezetése előtt végzett, összevont vizsgálatokban (MW2001-10-03 és MW2002-04-01 vizsgálatok) a sebfertőzés incidenciája 7,8% volt a gyógyszerrel kezelt csoportban és 0% a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban.

### Sebvel kapcsolatos szövődmények

Sebvel kapcsolatos szövődmények bejelentések alapján: a seb mélyülése vagy a seb kiszáradása (decompositio), a seb ismételt megnyílása, graft elvesztése / graftelégtelenség és helyi intradermális hematoma.

Összevont II. és III. fázisú vizsgálatokban (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02) 300 beteget kezeltek NexoBrid-del és 195 beteg kapott hagyományos kezelést, a jelentett incidenciák a következők voltak: sebvel kapcsolatos szövődmény a NexoBrid csoportban 3%, a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban 1,5% volt, bőrgraft elvesztése / graftelégtelenség a NexoBrid csoportban 3%, a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban 2,5% volt, sebelhalás a NexoBrid csoportban és a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban 1% volt, helyi intradermális hematoma 0,7%-ban fordult elő a NexoBrid-del kezelt betegeknél, és nem jelentkezett a hagyományos kezelési csoportban.

### Tachycardia

Összevont II. és III. fázisú vizsgálatokban (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02) a betegek 2,7%-a tapasztalt tachycardiát átmenetileg a NexoBrid kezelés idején. A tachycardia egyéb lehetséges okai (pl. általános égési állapot, fájdalmas eljárások, láz és dehidráció) megfontolandók.

### Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél történő alkalmazásról csak korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre. Ezen adatok alapján az várható, hogy a 4 éves és idősebb gyermekekkel, valamint serdülőkkel kapcsolatos átfogó biztonságossági profil hasonló a felnőttekéhez. A gyógyszer alkalmazása nem javasolt 18 évnél fiatalabb betegeknél (lásd 4.2 pont).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladozás**

Egy klinikai vizsgálat keretei között, mély részleges és/vagy teljes vastagságú égési sérülésben szenvedő betegek, 1:5 por-gél arányban elkészített (az összekevert gél 0,16 g-ot tartalmazott grammonként), bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátummal végzett kezelésekor nem észleltek lényegesen eltérő biztonságossági eredményeket ahhoz képest, mint amikor a kezelést 1:10 por-gél arányban elkészített (az elkészített gél 0,09 g-ot tartalmazott grammonként), bromelinben dúsított, proteolitikus enzimkoncentrátummal végezték.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: sebek és fekélyek kezelésére szolgáló készítmények, proteolitikus enzimek; ATC kód: D03BA03.

### Hatásmechanizmus

A gyógyszerben lévő enzimkeverék feloldja az égési seb pörkjét. Az ezért a hatásért felelős specifikus összetevőket még nem azonosították. A fő összetevő a hajtásban található bromelin.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai fejlesztés során összesen 467 beteget kezeltek bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátummal.

#### *DETECT vizsgálat (MW2010-03-02) – (IIIb. fázis)*

Ez a vizsgálat egy több vizsgálohelyen, több országban végzett, értékelő-vak, randomizált, kontrollos háromkarú vizsgálat, amelynek célja, hogy bemutassa a gyógyszerrel történő kezelés szuperioritását a Gél vivőanyag (placebo) kontrollhoz és a hagyományos kezeléshez képest kórházban kezelt felnőtteknél, akiknél a mély, részleges vastagságú és/vagy teljes vastagságú termikus égés >3% TTF-t, és az égési sebek felülete nem haladja meg a 30% TTF-t. A célségek átlagos százalékos TTF-ja körülbelül 6% volt.

Az elemzéseket szakaszosan tervezték: Az első analízist az akut fázis végén végezték el (a kiindulási állapottól addig, amíg az utolsó beteg teljes sebzáródásáig 3 hónap telt el), a második analízist azután végezték el, hogy az utolsó beteg teljesítette a 12 hónapos követési vizitit.

Összesen 175 alanyt randomizáltak (Intend to Treat kohorsz) 3:3:1 arányban (a gyógyszer: hagyományos kezelés: Gél vivőanyag), és 169 alanyt kezeltek. A hagyományos kezelési ágban lévő betegeket sebészeti és/vagy nem sebészeti hagyományos kezeléssel kezelték a vizsgálok belátása szerint.

Az alanyok általános demográfiai adatai és a sebek kiindulási jellemzői összehasonlíthatóak voltak a vizsgálati karokban. A gyógyszerrel kezelt csoportban 18 és 75 év között, a hagyományos kezelési csoportban 18 és 72 év között, a Gél vivőanyag csoportban pedig 18 és 70 év között volt a betegek életkora. Tizenhat  $\geq 65$  éves beteget (9,1%) vontak be a vizsgálatba. Hét (7) (9,3%) beteg a gyógyszerrel kezelt karon, 5 (6,7%) beteg a hagyományos kezelésikaron és 4 (16%) beteg a Gél vivőanyag karon. Az átlagéletkor mind a 3 karon 41 év volt, és az alanyok 65%-a, 79%-a és 60%-a volt férfi a gyógyszerrel kezelt, hagyományos kezelési és Gél vivőanyag (placebo) karon, sorrendben. A célségek voltak a kezelendő égési terület (égési pörk eltávolítása) NexoBrid, hagyományos kezelés vagy Gél vivőanyag segítségével. A betegek szintjén a TW-k átlagos százalékos TTF-értéke 6,28% volt a gyógyszert alkalmazó kezelési karon, 5,91% a hagyományos kezelési karon és 6,53% a Gél vivőanyag karon (1,7 célségek átlagosan alanyonként).

Az elsődleges végpont a teljes (>95%-os) égési pörk eltávolításának előfordulása volt a Gél vivőanyaghoz képest. A másodlagos végpontok közé tartozott az égési pörk eltávolításának befejezéséhez szükséges idő, a műtéti teher csökkentése és a *debridementtel* kapcsolatos vérvesztés a hagyományos kezeléshez képest. Biztonságossági végpontként elemezték a 12 hónapos követési időszakot követően a sebzés befejezéséhez szükséges időt, a hosszú távú kozmetikai eredményeket és funkciós mérések eredményeit a módosított Vancouver Scar Scale (MVSS) szerint.

#### **A teljes égési pörk eltávolításának incidenciája a DETECT vizsgálatban**

	<b>NexoBrid (ER/N)</b>	<b>Gél vivőanyag (ER/N)</b>	<b>P-érték</b>
Égési pörk teljes eltávolításának incidenciája	93,3% (70/75)	4.0% (1/25)	p<0,0001

ER=Égési pörk eltávolítása (eschar removal)

A hagyományos kezeléshez képest a gyógyszer szignifikánsan csökkentette a sebészeti égési pörk eltávolításának gyakoriságát (tangenciális/minor/avulzió/Versajet és/vagy dermabráziós kimetszés), az égési pörk eltávolításának befejezéséhez szükséges időt és a leváláshoz kapcsolódó tényleges vérvesztéséget, amint az alább látható. Hasonló hatékonyságot figyeltek meg az égési pörk eltávolításában az idős populációban.

#### **A sebészeti égési pörk eltávolítás előfordulási gyakorisága, a teljes eltávolításáig eltelt idő és a vérvesztés a DETECT vizsgálatban**

	<b>NexoBrid (N=75)</b>	<b>Hagyományos ellátás (N=75)</b>	<b>P-érték</b>
A sebészi excízió incidenciája (alanyok száma)	4,0% (3)	72,0% (54)	p<0,0001
Az égési pörk eltávolításának medián ideje	1,0 nap	3,8 nap	p<0,0001
Az égési pörk eltávolításával kapcsolatos vérvesztés <sup>a</sup>	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml	p<0,0001

<sup>a</sup> Tényleges vérvesztés McCullough, 2004 módszere szerint:

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

EBV= A becsült vértérfogat (estimated blood volume) 70 cm<sup>3</sup>/kg\*tömeg (kg); (Hb<sub>before</sub>- Hb<sub>after</sub>) = Hb változása az égési pörk eltávolítása során; V<sub>WB</sub>= Az égési pörk eltávolítása során transfundált teljes vér (whole blood) mennyisége [ml]; V<sub>PC</sub>= Az égési pörk eltávolítása során alkalmazott vörösvértestkoncentrátum mennyisége (packed red blood cells) [ml]

### Hosszú távú adatok (12 hónap)

A III. fázisú vizsgálat (DETECT) hosszú távú nyomonkövetést tartalmazott a kozmetikai eredmény és funkció értékelésére. 12 hónap után a módosított Vancouver Scar Score (MVSS) segítségével végzett hegértékelés összehasonlítható eredményeket mutatott a gyógyszerrel történő, a hagyományos kezelés és Gél vivőanyag között, 3,70, 5,08 és 5,63 átlagpontszámmal. A statisztikai elemzések azt mutatták, hogy a gyógyszerrel történő kezelés nem inferior (1,9 pont előre meghatározott NI-érték) a hagyományos kezeléshez képest (p<0,0027).

A 12 hónapos funkcionalitás és életminőség (QOL) mérései hasonlóak voltak a kezelési csoportokban. Az alsó végtag funkcionális skála (LEFS) átlagos pontszáma hasonló volt a gyógyszerrel történő és a hagyományos kezelés között (és valamivel alacsonyabb a Gél vivőanyag esetében). Az átlagos QuickDASH pontszám hasonló volt a hagyományos kezelés és a Gél vivőanyag esetében, és valamivel alacsonyabb a gyógyszer esetében. A mozgástartomány (range of motion, ROM) értékelésének eredményei hasonlóak voltak a gyógyszerrel történő és a hagyományos kezelés esetében, a Gél vivőanyag csoportban magasabb volt a kóros ROM-pontszámmal rendelkező betegek aránya. Az EQ-5D VAS (vizuális analóg skála) és a Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B) által mért hosszú távú QOL hasonló volt a kezelési karok között.

### Kardiális biztonságosság

Egy kardiális biztonságossági alvizsgálatban legfeljebb 150 beteg EKG-ját használták fel a gyógyszer EKG-paraméterekre gyakorolt lehetséges hatásainak értékelésére. A vizsgálat nem mutatott ki a gyógyszernek tulajdonítható egyértelmű hatást a pulzusszámra, a PR-szakaszra, a QRS időtartamára (szívdepolarizáció) és a szív repolarizációjára (QTc). Aggodalomra okot adó új, klinikailag jelentős morfológiai EKG-változások nem voltak

### MW2004-02-11 vizsgálat (III. fázis)

A gyógyszer embereknél tapasztalható hatásosságát a hagyományos kezeléssel hasonlították össze ebben a randomizált, több vizsgálóhelyen végzett, nemzetközi, nyílt, megerősítő, III. fázisú vizsgálatban, amelybe mély részleges és/vagy teljes vastagságú, a TTF5-30%-át érintő termikus égési sebbel rendelkező, fekvőbetegeket vontak be, akiknél az összes megégett terület nem haladta meg a teljes testfelszín 30%-át. A kezelt átlagos célseb terület %-os TTF-ban 5,1 ± 3,5 volt a gyógyszerrel történő és 5,2 ± 3,4 a hagyományos kezelés esetében.

A hagyományos ellátás minden vizsgálóhely hagyományos gyakorlatának megfelelően elsődleges sebészi kimetszésből és/vagy nem sebészi *debridement*-ből állt, amelyhez helyi hatású gyógyszereket alkalmaztak a pörk felpuhításához és autolíziséhez.

A gyógyszerrel kezelt csoport életkortartománya 4,4-55,7 év volt. A hagyományosan kezelt csoport életkortartománya 5,1-55,7 év volt.

A pörk eltávolításával kapcsolatos hatásosságot úgy értékelték, hogy meghatározták a pörkösen maradt sebfelület százalékos arányát, amely további, kimetszéssel vagy dermabrásióval történő eltávolítást igényelt, valamint az ilyen sebészi eltávolítást igénylő sebek százalékos arányát.

A pörk eltávolításával kapcsolatos időzítésre kifejtett hatást a sikeres pörkeltávolításon átesett betegeknél (akiknél az összevont égési sebfelszín legalább 90%-áról eltávolították a pörköt) értékelték olyan módon, hogy meghatározták a sérülés elszenvedésétől, illetve a tájékoztatás és beleegyezés időpontjától a sikeres eltávolításig eltelt időt.

A hatásossági elemzés elsődleges kiegészítő végpontjai az alábbiak voltak:

- a sebészi kimetszést vagy dermabrásiót igénylő mély, részleges vastagságú sebek százalékos aránya és
- az autograft transzplantált mély, részleges vastagságú sebek százalékos aránya.

A másodlagos kiegészítőik együttes végpontja csak olyan mély, részleges vastagságú égési sebekkel rendelkező betegeknél értékelhető, akiknél nincsen teljes vastagságú égés által érintett terület, mivel az ilyen égések mindig graft beültetést igényelnek.

Alább kerülnek összefoglalásra azok a hatásossági adatok, amelyek ebből a vizsgálatból az összevont korcsoportokra vonatkoznak, valamint a gyermekekkel és serdülőkkel végzett alcsoportelemzésből származnak.

	<b>NexoBrid</b>	<b>Hagyományos kezelés</b>	<b>p-érték</b>
<b>Mély, részleges vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrásió (műtét) szükséges</b>			
Sebek száma	106	88	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	15,1%	62,5%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrásióval átesett sebfelszín %-os aránya <sup>1</sup> (középérték ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Mély, részleges vastagságú, autograft transzplantált sebek*</b>			
Sebek száma	106	88	
az autograft transzplantált sebek %-os aránya	17,9%	34,1%	0,0099
az autograft transzplantált sebfelszín %-os aránya (középérték ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
<b>Mély, részleges és/vagy teljes vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrásió (műtét) szükséges</b>			
Sebek száma	163	170	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	24,5%	70,0%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrásióval átesett sebfelszín %-os aránya <sup>1</sup> (középérték ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>A teljes sebzárodásig eltelt idő (az ICF** óta eltelt idő)</b>			
Betegszám <sup>2</sup>	70	78	
Az utolsó seb záródásáig eltelt napok száma (középérték ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>A sikeres pörkeltávolításig eltelt idő</b>			

Betegszám	67	73	
A sérülés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
A belegegyezés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Azon betegek, akiknél nem számoltak be sikeres a pörkeltávoításról	7	8	

<sup>1</sup> Ha több ülésben végezték a műtétet, akkor az első alkalommal mérték.

<sup>2</sup> Az összes randomizált beteg, akinek a teljes sebzáródással kapcsolatos adata rendelkezésre állt.

\* A végpontot csak mély, részleges vastagságú sebek esetén lehet értékelni, mivel a teljes vastagságú területek mindig graft transzplantációt igényelnek.

\*\* Betegtájékoztató és belegegyező nyilatkozat

### Hosszú távú adatok

Egy több központban végzett, beavatkozással nem járó, értékelő-vak vizsgálat (MW2012-01-02) az MW2004-11-02 vizsgálatban részt vevő felnőttek és gyermekek hosszú távú hegeképződését és életminőségét értékelte.

Összesen 89 alanyt vontak be a vizsgálatba, köztük 72 felnőttet (>18) és 17 gyermeket. Az MW2012-01-02 vizsgálatba bevont alanyok és a be nem vett alanyok kiindulási jellemzőinek összehasonlítása azt mutatta, hogy a beiratkozott populáció reprezentatív az MW-2004-11-02 vizsgálati populációra. 2-5 év után a hegek értékelése az MVSS segítségével összehasonlítható eredményeket mutatott a vizsgálati csoportok között, a gyógyszerrel történő és a hagyományos kezelés átlagos összpontszáma 3,12, illetve 3,38 (p=0,88) volt.

Az életminőséget felnőtteknél az SF-36 kérdőív segítségével értékelték. A különböző paraméterek átlagos pontszámai hasonlóak voltak a gyógyszerrel a hagyományos kezelési csoporthoz képest. A teljes fizikai komponens pontszám (51,1 és 51,3) és a mentális összetevők összpontszáma (51,8 vs. 49,1) hasonló volt a gyógyszerrel kezelt és a hagyományos kezelési csoportokban.

### Gyermekek és serdülők

Alább kerülnek összefoglalásra azok a hatásossági adatok, amelyek az MW2004-11-02 vizsgálatból, a gyermekekkel és serdülőkkel végzett alcsoportelemzésből származnak. A rendelkezésre álló adatok korlátozottak, és ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

	NexoBrid	Hagyományos kezelés	p-érték
<b>Mély, részleges vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges</b>			
Sebek száma	23	22	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	21,7%	68,2%	0,0017
a kimetszett vagy dermabrasión átesett seb felszín %-os aránya <sup>1</sup> (középérték ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
<b>Mély, részleges vastagságú, autograft transzplantált sebek*</b>			
Sebek száma	23	22	
az autograft transzplantált sebek %-os aránya	21,7%	31,8%	0,4447
az autograft transzplantált seb felszín %-os aránya (középérték ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
<b>Mély, részleges és/vagy teljes vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges</b>			
Sebek száma	29	41	

a műtétet igénylő sebek %-os aránya	20,7%	78%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrasión átesett seb felszín %-os aránya <sup>1</sup> (középérték ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
<b>A teljes sebzáródásig eltelt idő (az ICF** óta eltelt idő)</b>			
Betegszám <sup>2</sup>	14	15	
Az utolsó seb záródásáig eltelt napok száma (középérték ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>A sikeres pörkeltávolításig eltelt idő</b>			
Betegszám	14	15	
A sérülés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
A beleegyezés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Azon betegek, akiknél nem számoltak be sikeres a pörkeltávolításról	0	1	

<sup>1</sup> Ha több ülésben végezték a műtétet, akkor az első alkalommal mérték.

<sup>2</sup> Az összes randomizált beteg, akinek a teljes sebzáródással kapcsolatos adata rendelkezésre állt.

\* A végpontot csak mély, részleges vastagságú sebek esetén lehet értékelni, mivel a teljes vastagságú területek mindig graft transzplantációt igényelnek.

\*\* Betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez ezen gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a külső testfelszín égési sebeinek kezelésének vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

*Összevont III. fázisú vizsgálatok (MW2010-03-02 és MW2004-02-11)*

#### Sebzárási adatok elemzése

A DETECT (MW2010 03-02) vizsgálatban a teljes sebzáródásig mért átlagos idő 29,35 nap [SD 19,33], illetve 27,77 nap [SD 19,83] volt a gyógyszerrel kezelt és a hagyományos kezelési karon (becsült medián idő: 27 nap a gyógyszerrel történő vs. 28 nap hagyományos kezelés). Megállapították a NexoBrid-kezelési kar non-inferioritását a hagyományos kezeléshez viszonyítva = (7 napos non-inferioritási határ) (p=0,0003).

Mindkét III. fázisú vizsgálat összesített sebzárási adataiból származó eredmények alátámasztották, hogy a gyógyszer nem inferior a hagyományos kezeléshez képest a 7 napos non-inferioritási határérték alapján. A DETECT vizsgálat és az MW2004-02-11 vizsgálat összesített adatai alapján a teljes sebzáródásig eltelt idő valamivel hosszabb volt a gyógyszerrel kezelt csoportban, mint a hagyományos kezelési csoportban, tényleges adatok alapján számítva (átlag 31,7 nap gyógyszer vs. 29,8 nap hagyományos kezelés), vagy a Kaplan-Meier módszerrel becslve (medián 30,0 nap vs. 25,0 nap). A teljes sebzáródásig eltelt idő kevesebb, mint 7 nappal hosszabb volt a gyógyszer esetén, mint hagyományos kezelés esetén (p a non-inferioritás esetén = 0,0006).

#### *Súlyos nemkívánatos események*

A III. fázisú vizsgálatok (MW2010-03-02 és MW2004-02-11 vizsgálatok) összesített elemzése azt mutatta, hogy a súlyos kezeléssel eredő nemkívánatos eseményeket (treatment emergent adverse events, TEAEs) tapasztaló betegek százalékos aránya hasonló volt (<2% különbség) a gyógyszerrel kezelt (8,5%; 15/177) és a hagyományos kezelési csoportok esetében (6,7%; 10/149).

A súlyos TEAE-ket leggyakrabban a Fertőző betegségek és paratizafertőzések szervrendszer osztályban jelentették mind a gyógyszerrel kezelt (2,8%), mind a hagyományos kezelési (2,7%) csoportban.

Csak 2 esemény fordult elő 1-nél több betegnél (a gyógyszerrel kezelt csoportban 3 betegnél és a hagyományos kezelési csoportban 1 betegnél fordult elő, bakteriális sebfertőzés 2 betegnél a gyógyszerrel kezelt csoportban, és sebfertőzés egy betegnél a hagyományos kezelési csoportban).

A szepszishez és a bakteriémiához kapcsolódó (súlyos és nem súlyos) nemkívánatos eseményekről hasonló gyakorisággal számoltak be a gyógyszerrel kezelt és a hagyományos kezelési csoportban: 2,8% a gyógyszerrel kezelt és 2% a hagyományos kezelési csoportban.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Feltáró farmakokinetikai elemzéseket végeztek az MW2008 09 03 vizsgálatban és az MW2010-03-02 (DETECT) vizsgálatban részt vevő NexoBrid betegek egy alcsoportján, ugyanazt a bioanalitikai módszert alkalmazva. Az elemzéseket a NexoBrid szérumszintjének időbeli adatai és a kezelések száma függvényében végezték el.

A gyógyszer helyi alkalmazását követően minden betegnél szisztémás szérumszintjeit figyelték meg. Általában úgy tűnik, hogy gyorsan felszívódik, a medián  $T_{max}$  értéke 4,0 óra (a kezelés időtartama). A NexoBrid expozíciót a beadást követő 48 órán keresztül számszerűsíthető szérumszintjeivel figyelték meg. Az értékelés során a betegek többségének nem volt mérhető koncentrációja 72 óra elteltével.

Az MW2008 09 03 és MW2010-03-02 vizsgálatok expozíciós eredményeit az alábbi táblázat sorolja fel.

Nem minden betegnél volt 4 óránál hosszabb érték, mivel egyes betegek  $AUC_{last}$  értékei csak a 4 órás expozíciót fedik le, míg más betegeknél a 48 órás expozíciót.

Mindkét farmakokinetikai vizsgálatban statisztikailag szignifikáns korreláció volt a szérumszint  $C_{max}$  és  $AUC_{0-4}$  értékei között a dózishoz vagy a %TTF-hoz viszonyítva, ami az expozíció dózis/kezelési terület függő növekedésére utal. A gyógyszerrel kezelt seb mélysége elhanyagolható hatással van a szisztémás expozícióra.

### Az MW2008-09-03 és MW2010-03-02 vizsgálatokból az összes betegnél mért PK paraméterek\* összefoglalása

Vizsgálati azonosító	N	$T_{max}$ Median (tartomány) (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{max}/Dózis$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dózis$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{last}$ (h*ng/ml)	$AUC_{last}/Dózis$ (h*ng/ml/g)
<b>MW2008-09-03 vizsgálat</b>								
	13	4,0 (0,50 - 4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1 930 ± 648 <sup>a</sup>	103 ± 48,8 <sup>a</sup>	2 760 ± 2 870	149 ± 147
<b>MW2010-03-02 vizsgálat</b>								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200 ± 184 (Min=30,7) (Max=830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

\*Az értékeket átlag ± SD-ként szerepelnek, kivéve a  $T_{max}$ -ot, amely mediánként (Min-Max) van feltüntetve.

$AUC_{last}$ =görbe alatti terület az utolsó mérhető időpontig,  $AUC_{0-4}$ =koncentráció-idő görbe alatti terület nullától 4 óráig,  $C_{max}$ =maximális megfigyelt koncentráció,  $T_{max}$ =idő, amikor a maximális koncentrációt észlelték

### Eloszlás

Egy irodalmi közlemény szerint, a plazmában a bromelin körülbelül 50%-a a humán plazmában lévő antiproteinázokhoz, az  $\alpha_2$ -makroglobulinhoz és  $\alpha_1$ -antikimotripiszinhez kötődik.



## Elimináció

Az átlagos eliminációs felezési idő 12 és 17 óra között változott, ami alátámasztja a gyógyszer szérumbeli csökkenését a kezelés után 72 órával.

## Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikai paramétereiket és a felszívódás mértékét gyermekek esetében nem vizsgálták.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Ez a gyógyszer nem okozott jelentős irritációt, amennyiben ép törpemalac bőrön alkalmazták, de súlyos irritációt és fájdalmat okozott, ha sérült (horzsolt) bőrre vitték fel.

A NexoBrid porból készült oldat egyszeri intravénás infúzióját a törpemalacok legfeljebb 12 mg/ttkg-os adagig (amely az emberi plazmaszint 2,5-szeresének felel meg a klinikailag javasolt adag 15%-os TTF-en történő alkalmazását követően) jól tolerálták, de az ennél nagyobb adagok egyértelműen toxikusak voltak, és számos szövetben okoztak vérzést. Legfeljebb 12 mg/ttkg-os adagok, minden harmadik napon történő, ismételt intravénás injekcióját az első három injekcióig a törpemalacok jól tolerálták, de a maradék három injekció során a toxicitás súlyos klinikai jeleit (pl. vérzés számos szervben) figyelték meg. Ezen hatásokat a 2 hetes lábadozási szakasz után is észlelték.

A patkányokkal és nyulakkal végzett embrio-fötális fejlődési vizsgálatok során, ezen intravénásan alkalmazott gyógyszerrel kapcsolatban nem igazolódtott a fejlődő embrióra/magzatra gyakorolt közvetett vagy közvetlen toxicitás. Ugyanakkor az anyai expozíciós szintek jóval alacsonyabbak voltak, mint a klinikai környezetben jelentett maximális szintek (10-500-szor alacsonyabb, mint a humán AUC, 3-50-szer alacsonyabb, mint a humán  $C_{max}$ ). Mivel a gyógyszert az anyaállatok rosszul tolerálták, ezeket a vizsgálatokat nem tartják relevánsnak a humán kockázatértékelés szempontjából. A szabványos *in vitro* és *in vivo* kísérletsorozattal vizsgálva a NexoBrid nem mutatott genotoxikus hatást.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Por

Ammónium-szulfát  
Ecetsav

#### Gél

Karbomer 980  
Vízmentes dinátrium-foszfát  
Nátrium-hidroxid  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

Mikrobiológiai szempontból, valamint figyelembe véve, hogy a készítmény enzimatis aktivitása az összekeverés után folyamatosan csökken, a készre kevert gyógyszert az elkészítés után azonnal (15 percen belül) fel kell használni.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Azért, hogy a gél a tartály alján maradjon, függőleges helyzetben, továbbá a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

A NexoBrid az alábbi kiszerelésekben kapható:

2 g por, üvegben (II-es típusú üveg), amely gumidugóval (brómbutil) van lezárva, valamint kupakkal (alumínium) van lefedve, továbbá 20 g gél, palackban (I-es típusú bórszilikát üveg), amely gumidugóval van lezárva, valamint csavaros kupakkal (garanciazáras, polipropilén) van lefedve.

1 port tartalmazó injekciós üveget és 1 gélt tartalmazó palackot tartalmazó kiszerelés.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A bromelinnel kapcsolatban beszámoltak szennyezéshez vezető foglalkozási expozícióról. A szennyezés a bromelin por belélegzése következtében léphetett fel. A bromelinre adott allergiás reakciók közé tartoznak az anafilaxiás reakciók és más, azonnali típusú reakciók, amelyek bronchospasmusban, angiooedémában, urticariában és nyálkahártya- illetve gyomor-bél rendszeri reakciókban nyilvánulnak meg. A gyógyszerpor géllal történő elkeverésekor megfelelő kezelés szükséges, beleértve a kesztyű és védőruházat viselését, valamint a szemvédő szemüveg és a sebészeti maszk viselését (lásd 4.4 pont). A port nem szabad belélegezni, lásd 4.4 pont.

Kerülendő az anyag véletlen szembe jutása. Amennyiben a gyógyszer a szembe került, akkor az érintett szemet bő vízzel, legalább 15 percen keresztül kell öblögetni. A bőrrel történt expozíció esetén a gyógyszert vízzel le kell mosni.

##### A gél elkészítése (a por összekeverése a géllal)

- A por és gél steril. A por géllal történő összekeverése során aseptikus technikát kell alkalmazni.
- A port tartalmazó üveget az alumíniumkupak óvatos leválasztásával és a gumidugó eltávolításával kell kinyitni.
- A gélt tartalmazó tartály kinyitásakor meg kell győződni arról, hogy a garanciazár gyűrűje leválik a tartály kupakjáról. Ha a garanciazár már a felnyitás előtt levált a kupakról, akkor ki kell dobni a gélt tartalmazó tartályt, és egy másik, új gélt tartalmazó tartályt kell használni.
- A port ezután a gélt tartalmazó megfelelő tartályba kell áttenni.
- Alaposan össze kell keverni a port és a gélt, amíg homogén, világos sárgásbarna vagy világosbarna keveréket nem kapunk. Ehhez általában 1-2 percig kell keverni a port és a gélt.
- A gélt a betegágy mellett kell elkészíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/803/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. december 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. augusztus 12.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

NexoBrid 5 g por és gél, gél készítéséhez

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 g, bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátumot tartalmaz, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú, bromelinben dúsított proteolitikus enzimnek felel meg (vagy 5 g/55 g-os gélnak) injekciós üvegenként.

A proteolitikus enzimek olyan enzimek keveréke, amelyet az *Ananas comosus* (ananászcserje) hajtásából vonnak ki.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por és gél, gélhez

A por törtfehér vagy világos sárgásbarna színű. A gél tiszta és színtelen.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A NexoBrid felnőttek mély, részleges és teljes vastagságú termikus égési sebein lévő pörkök eltávolítására javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert égési sérülések ellátására specializálódott centrumokban, kizárólag képzett egészségügyi szakembereknek, szabad alkalmaznia.

#### Adagolás

5 g por, 50 g gélben, a teljes testfelszín (TTF) 2,5%-ának megfelelő felszínű égési seben 1,5-3 mm vastagságú gélrétegben alkalmazandó felnőtteknél.

A gél alkalmazása nem javasolt a TTF 15%-ánál nagyobb területen (lásd még 4.4 pont, Coagulopathia).

4 órán keresztül kell érintkeznie az égett területtel. Továbbra is nagyon korlátozott információ áll rendelkezésre a gyógyszer használatával kapcsolatban olyan területeken, ahol az első alkalmazás után pörk maradt vissza.

Második és további alkalmazás nem javasolt.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

Nincsen információ vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazással kapcsolatban. Ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell.

### *Májkárosodás*

Nincsen információ májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazással kapcsolatban. Ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell.

### *Időek*

Az idős (65 év feletti) betegek kezeléséről korlátozottak a tapasztalatok.. Nem szükséges az adag módosítása.

### *Gyermekek és serdülők*

A kezelés biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Ez a gyógyszer 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

### Az alkalmazás módja

Külsőleges alkalmazásra.

Használat előtt a port a géllal összekeverve homogén gélt kell készíteni (lásd 6.6 pont). Az összekeverésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Összekeverés után a gélt tiszta, keratinmentes (a hólyagokat el kell távolítani) és nedves sebfelületen kell alkalmazni.

Minden egyes injekciós üveg, gél vagy feloldott gél kizárólag egyszer használható.

A seben helyileg alkalmazott gyógyszereket (úgy mint az ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid) el kell távolítani, és a sebet a gél alkalmazása előtt meg kell tisztítani, mivel a gyógyszerekkel és azok maradványaival telített égési pörk csökkenti a gél aktivitását és hatékonyságát.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésével kapcsolatos utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

A gyógyszer pornak gélheztörténi elkeverésekor megfelelő kezelés szükséges, beleértve a kesztyű és védőruházat viselését, valamint a szemvédő szemüveg és a sebészeti maszk viselését (lásd 4.4 pont). A port nem szabad belelegezni, lásd 6.6 pont.

### *A beteg és a sebfelszín előkészítése*

Nem javasolt a teljes testfelszín 15%-ánál nagyobb sebfelszín kezelését ezzel a gyógyszerrel (lásd még 4.4 pont, Coagulopathia).

- Az enzimikus *debridement* fájdalmas eljárás, és megfelelő fájdalomcsillapítást és/vagy érzéstelenítést igényel.
- A fájdalomcsillapítást a kiterjedt kötéscseréknél megszokott gyakorlatnak megfelelően, legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása előtt kell megkezdeni.
- A sebet alaposan meg kell tisztítani, és a felszínes keratinréteget vagy hólyagokat a sebfelszínről el kell távolítani, mivel a keratin megakadályozza, hogy a gél közvetlenül érintkezzen a pörkkel, így nem tudja azt eltávolítani.
- 2 órán keresztül a antibakteriális oldattal átitatott kötést kell alkalmazni.
- A gél alkalmazása előtt minden, helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert el kell távolítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer csökkentheti a NexoBrid hatását azáltal, hogy csökkenti annak hatásosságát.
- A kezelendő területen kívül eső, néhány centiméteres sávra (valamilyen adagoló segítségével) steril, paraffinos kenőcsöt kell felvinni, így izolálva azt a területet, ahonnan el akarja távolítani a pörköt. A paraffinos réteg nem érintkezhet a kezelendő területtel, nehogy lefedje a pörköt, mivel így gátolná, hogy a kezelendő terület közvetlen érintkezésbe kerüljön a géllal.

A géllal véletlenül érintkező, horzsolt bőr lehetséges irritációjának és a sebágy esetleges vérzésének megelőzése érdekében az akut seb területeket (például szakított sebek vagy escharotomiás incisiók) steril, zsíros kenőcsréteggel vagy zsíros kötszerrel (pl. vazelines gézlap) kell védeni.

- Steril, izotóniás, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot kell az égési sebre permetezni. A sebet a gyógyszer alkalmazása során nedvesen kell tartani.

#### *A gél alkalmazása*

- Nedvesítse be a kezelendő területet, spricceljen steril sóoldatot az adhezív védőgátként zsíros kenőccsel határolt területre.
- Az összekeverést követő 15 percen belül a gél helyileg, a megnedvesített égési seb felszínén, mintegy 1,5-3 milliméteres rétegvastagságban kell alkalmazni.
- A sebet olyan steril, okkluzív filmkötéssel kell ellátni, amely hozzátapad a fenti utasításoknak megfelelően felvitt, steril, adhezív védőgátként alkalmazott anyaghoz (lásd az *A beteg és a sebfelszín előkészítése*). A NexoBrid gélnak teljesen ki kell töltenie az okkluzív kötést, és különösen ügyelni kell arra, hogy ne maradjon levegő az okkluzív kötés alatt. Az okkluzív kötés óvatos rányomása az adhezív védőgáttal való érintkezés területén biztosítja a tapadást az okkluzív film és a védőgát között, ezáltal elérhető, hogy a gél teljes mértékben a kezelt területen maradjon.
- A bekötözött sebet egy laza, vastag és puha kötéssel kell fedni, amelyet pólyával kell rögzíteni.
- A kötésnek 4 órán keresztül kell fent lennie.

#### *A gél eltávolítása*

- A gyógyszer eltávolítása fájdalmas eljárás, és megfelelő fájdalomcsillapítást és/vagy érzéstelenítést igényel. Legalább 15 perccel a gél alkalmazása előtt, preventív céllal megfelelő fájdalomcsillapító gyógyszert kell alkalmazni. A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése után 4 órával, aszeptikus technika alkalmazásával az okkluzív kötést el kell távolítani.
- Egy steril, tompa szélű eszköz (pl. nyelvlapoc) segítségével el kell távolítani az adhezív védőgátat.
- Egy steril, tompa szélű eszköz segítségével a feloldódott pörköt le kell törölni a sebről.
- Először egy nagy, steril, száraz gézdarabbal vagy törlővel, majd egy steril, izotóniás, 9 mg/ml-es (0,9%) sóoldattal átitatott steril gézzel vagy törlővel alaposan át kell törölni a sebet. Addig kell dörzsölni a kezelt területet, amíg pontszerű vérzésekkel tarkított rózsaszín felszín vagy fehéres szövet nem lesz látható. A dörzsölés azokon a helyeken, ahol a pörk még megmaradt, nem fogja eltávolítani az odatapadt, fel nem oldott pörköt.
- További 2 órán át antibakteriális oldattal átitatott kötést kell alkalmazni.

#### *Sebkezelés a debridement után*

- A *debridement* által kezelt területet azonnal ideiglenes vagy végleges bőrpótlóval vagy kötéssel kell fedni, ezzel megelőzve a kiszáradást és/vagy az álpörkök és/vagy fertőzések kialakulását.
- A végleges vagy ideiglenes bőrpótlónak az enzimatis *debridement* által frissen kezelt területre történő felhelyezése előtt egy átitatott, úgynevezett „wet-to-dry” kötést kell a sebre helyezni.
- A graftok vagy az elsődleges kötés felhelyezése előtt a *debridement*-tel kezelt sebágyat meg kell tisztítani, és pl. dörzsöléssel vagy kaparással fel kell frissíteni, így lehetővé téve, hogy a kötés megtapadjon.
- Azokat a sebeket, amelyek teljes vastagságú és mély égést szenvedett területek vannak, a kezelés alkalmazása után, amilyen hamar csak lehet, autografttal kell ellátni. Alaposan megfontolandó a végleges bőrfedők (pl. autograftok) alkalmazása mély, részleges vastagságú sebekben is, röviddel a *debridement* kezelés után (lásd 4.4 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, az ananással vagy papainnal (lásd még 4.4 pont), vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

## Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

## Túlérzékenységi reakciók

A gyógyszer (mivel ez egy fehérjekészítmény) szenszítizáló potenciálját figyelembe kell venni. A kezeléssel történő *debridement*-en átesett betegeknél súlyos allergiás reakciókról, köztük anaphylaxiáról is (olyan manifesztációkkal, mint a bőrkiütés, erythema, hypotonia, tachycardia) beszámoltak (lásd 4.8 pont). Ezekben az esetekben lehetségesnek tartották az e gyógyszerrel való ok-okozati összefüggést, de figyelembe kell venni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel, például opioid fájdalomcsillapítókkal szembeni lehetséges allergiát is.

Aszak irodalomban beszámoltak allergiás reakciókról az inhalált bromelinre (ideértve az anaphylaxiás reakciókat és más, azonnali típusú reakciókat is, amelyek bronchospasmusban, angiooedémában, urticariában és nyálkahártya- illetve gyomor-, bélrendszeri reakciókban nyilvánulnak meg). Nem igazoltak foglalkozási ártalmat a NexoBrid gél elkészítése során a levegőben lebegő részecskék mennyiségét értékelő vizsgálatban.

Ezenfelül késői típusú allergiás bőrreakcióról (cheilitis) számoltak be, hosszú távú bőrexpozíciót (szájvíz) követően, illetve olyan szenszítizációról számoltak be, amely gyaníthatóan orális, valamint ismétlődő, foglalkozás körében elszennvedett légúti expozíció követően alakult ki.

Az alkalmazás előtt a beteg kórelőzményében szerepelő allergiáról kell tájékozódni (lásd 4.3 és 6.6 pont).

## Bőrexpozíció

Bőrexpozíció esetén a gyógyszert vízzel le kell mosni, ezáltal csökken a bőrszenszítizáció valószínűsége (lásd 6.6 pont).

## Kereszt-szenszitivitás

A szakirodalomban a bromelin és a papain, valamint a latexfehérjék (latex-gyümölcs szindrómaként ismert), méhméreg és az olívafa pollenje közötti kereszt-szenszitivitásról számoltak be.

## Fájdalomcsillapítás

Az enzimátikus *debridement* fájdalmas eljárás, kizárólag megfelelő fájdalomcsillapítás és/vagy érzéstelenítés létrejötte után végezhető.

## Égési sebek, amelyek esetén ez a gyógyszer nem javasolt.

A kezelés alkalmazása nem javasolt:

- olyan áthatoló égési sebek esetén, amikor idegen anyag (pl. implantátum, pacemaker és söntök) és/vagy létfontos képletek (pl. nagy erek, szem) vannak vagy lehetnek kitéve a *debridement* folyamatának;
- vegyi égés okozta sebek;
- radioaktív vagy más veszélyes anyaggal szennyezett sebek esetén azért, hogy elkerüljék a készítménnyel kapcsolatos, előre nem látható reakciókat, valamint az ártalmas anyag szétterjedésének fokozott kockázatát;
- égési sebek a lábon, diabéteszes vagy érszűkületben szenvedő betegeknél;
- elektromos égési sérülések.

## Égési sebek, amelyekkel kapcsolatban nincs tapasztalat vagy csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre

A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat:

- gáttáji vagy genitalis égési sebek esetén.

### Alkalmazása cardiopulmonalis és tüdőbetegségben szenvedő betegeknél

Cardiopulmonalis és tüdőbetegségben szenvedő betegeknél, ideértve a tüdő égési sérülését és a tüdő gyanított égését is, ez a gyógyszer elővigyázatossággal alkalmazandó.

### Az arc égési sérülései

A szakirodalomban beszámoltak ezen gyógyszer sikeres alkalmazásáról az arc égési sérülései esetén. A gyógyszer alkalmazásában nem jártas égés- és plasztikai sebészeknek nem javasolt a készítmény alkalmazása az arc égési sérülései esetén. A kezelést az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

### Szemvédelem

A szemmel való közvetlen érintkezés kerülendő. A szemet gondosan védeni kell az arc égési sérüléseinek kezelése során zsíros szemészeti kenőccsel és a szem körül alkalmazott adhezív barrier vazelines kenőccsel, záró filmréteget kell létrehozni és fedni, illetve izolálni kell a szemet. Amennyiben a gyógyszer a szembe került, akkor az érintett szemet bő vízzel, legalább 15 percen keresztül kell öblögetni. *Debridement* előtt és után is javasolt szemészeti vizsgálat.

### Szisztémás felszívódás

A bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum szisztémásan felszívódik az égési sebek területéről (lásd 5.2 pont). Korlátozott farmakokinetikai adatok állnak rendelkezésre a teljes testfelszín 15%-át meghaladó méretű égési sebekkel rendelkező betegek vonatkozásában. Biztonságossági megfontolásokból (lásd még 4.4 pont, Coagulopathia) ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt a teljes testfelszín (TTF) 15%-ánál nagyobb területen.

### A sebszövődmények megelőzése

A gyógyszer alkalmazása során be kell tartani az égési sebek megfelelő ellátására vonatkozó általános irányelveket. Ez magába foglalja az expozíciónak kitett szövetek megfelelő sebfedésének biztosítását (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatok során a látható dermalis részekkel rendelkező sebeket hagyták spontán epithelialis útján gyógyulni. Számos esetben nem történt megfelelő gyógyulás, és egy későbbi időpontban autograft átültetése vált szükségessé, így elhúzódott a sebzáródás, amely a sebszövődmények fokozott kockázatával társulhat. Ezért a teljes vastagságú és mély égést elszenvedett területekkel rendelkező sebeket, amelyek nem gyógyulnak spontán a seb epithelializációjával, a NexoBrid alkalmazása után, amilyen hamar csak lehet autografttal kell ellátni (lásd az 5.1 pont). Alaposan megfontolandó a végleges bőrfedők (pl. autograftok) alkalmazása mély, részleges vastagságú sebekben is, röviddel a NexoBrid-del végzett *debridement* után (lásd 4.2 és 4.8 pont). Akárcsak sebészi *debridement*-tel kezelt sebágy esetén, a kiszáradás és/vagy álpörk képződésének és/vagy a fertőződés megakadályozása céljából a kezelt területet azonnal ideiglenes vagy végleges bőrpótlóval vagy kötéssel kell fedni. Az enzimatis *debridement*-tel frissen kezelt területen történő végleges bőrfedés (pl. autograft) vagy ideiglenes bőrpótlás (pl. allograft) alkalmazásakor gondosan kell eljárni, azaz pl. dörzsöléssel vagy kaparással meg kell tisztítani és fel kell frissíteni a kezelt sebágyat azért, hogy a fedés jól megtapadhasson.

### Coagulopathia

A bromelin oralis alkalmazását követő lehetséges hatásként a szakirodalomban a thrombocyta-aggregáció valamint a plazma fibrinogénszintjének csökkenéséről, továbbá a parciális tromboplasztin és a protrombin idő mérsékelt megnyúlásáról számoltak be. *In vitro* és állatkísérletes



adatok arra utalnak, hogy a bromelin elősegítheti a fibrinolízist. A gyógyszer klinikai fejlesztése során nem volt jele megnövekedett vézési hajlamnak vagy a *debridement* helyén fellépő vézésnek.

A kezelés alkalmazása nem javasolt kontrollálatlan véralvadási zavarban szenvedő betegeknél. Elővigyázatosan alkalmazandó véralvadásgátló kezelést vagy egyéb a véralvadást befolyásoló gyógyszert szedő betegeknél, alacsony vérlemezkesszámmal, illetve valamilyen más okból - pl. pepticus fekély vagy sepsis - fokozott vézési kockázattal rendelkező betegeknél. A betegeknél figyelni kell a véralvadási zavarok esetleges jeleit és a vézés jeleit.

#### Klinikai monitorozás

Az égési sérült betegek rutin monitorozásán (pl. élettani paraméterek, vértérfogat/víz/elektrolit-háztartás, teljes vérkép, a szérum albumin- és a májenzimek szintje) túlmenően, a gyógyszerrel kezelt betegeknél az alábbiakat kell figyelemmel kísérni:

- A testhőmérséklet emelkedése.
- Helyi és szisztémás gyulladásos és fertőzőes folyamatok jelei.
- Olyan állapotok, amelyeket az analgeticus praemedicatio (pl. gyomortágulat, émelygés és hirtelen hányás kockázata, székrekedés) vagy antibiotikus profilaxis (pl. hasmenés) előidézhet vagy súlyosbíthat.
- Helyi vagy szisztémás allergiás reakciók jelei.
- A véralvadásra kifejtett potenciális hatások (lásd fent).

#### A helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszer eltávolítása a NexoBrid alkalmazása előtt

A gyógyszer alkalmazása előtt minden, helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert el kell távolítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer csökkentheti a gyógyszer hatását azáltal, hogy csökkenti annak hatásosságát.

Megfelelő kezelés szükséges, beleértve a kesztyű és védőruházat viselését, valamint a szemvédő szemüveg és a sebészeti maszk viselését. A port nem szabad belélegezni.

### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

#### Véralvadást befolyásoló gyógyszerek

A bromelin oralis alkalmazását követő lehetséges hatásként a thrombocyta-aggregáció valamint a plazma fibrinogénszintjének csökkenéséről, valamint a parciális tromboplasztin és a protrombin idő mérsékelt megnyúlásáról számoltak be. *In vitro* és állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a bromelin elősegítheti a fibrinolízist. Elővigyázatosság és monitorozás szükséges, ha egyidejűleg olyan gyógyszert írnak fel, amely befolyásolja a véralvadást (lásd még 4.4 pont).

#### CYP2C8- és CYP2C9-szubsztrátok

Ha felszívódik, a gyógyszer a citokróm P-450 2C8 (CYP2C8) és P-450 2C9 (CYP2C9) inhibitora. Ezt figyelembe kell venni, ha ezt a gyógyszert olyan betegnél alkalmazzák, akik CYP2C8-szubsztrátot (ideértve az amidaront, amodiakvint, klorokvint, fluvasztatint, paklitaxelt, pioglitazont, repaglinidet, rozigitazont, szorafenibet és toraszemidet) és CYP2C9-szubsztrátot (ideértve az ibuprofent, tolbutamidot, glipizidet, lozartánt, celekoxibet, warfarint és fenitoint) kapnak.

#### Helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszerek

A helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszerek (pl. ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid) csökkenthetik ezen gyógyszer hatékonyságát (lásd 4.4 pont).

#### Fluorouracil és vinkrisztin

A bromelin fokozhatja a fluorouracil és a vinkrisztin hatását. A betegeket a fokozott toxicitás szempontjából monitorozni kell.

#### ACE-gátlók

A bromelin fokozhatja az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását, miáltal azok a vártnál nagyobb vérnyomáscsökkenést okoznak. Az ACE-gátló kezelésben részesülő betegek vérnyomását monitorozni kell.

#### Benzodiazepinek, barbiturátok, narkotikumok és antidepresszánsok

A bromelin fokozhatja néhány gyógyszer (pl. benzodiazepinek, barbiturátok, narkotikumok és antidepresszánsok) álmoságot előidéző hatását. Ezt ilyen gyógyszerek adagolásánál figyelembe kell venni.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ.

Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek e gyógyszer embrionális/fötális fejlődésre kifejtett potenciális zavaró hatásának helyes megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

Mivel a gyógyszer biztonságos alkalmazását terhességben még nem igazolták, ezért ellenjavallt terhesség alatt.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A NexoBrid alkalmazásának megkezdésétől számított legalább 4 napig a szoptatást fel kell függeszteni.

#### Termékenység

A gyógyszer termékenységre kifejtett hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem értelmezhető.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás az átmeneti lázas állapot/hyperthermia és a helyi fájdalom volt (incidencia 15,2%, illetve 4,0%).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A továbbiakban az alábbi meghatározások vonatkoznak a gyakorisággal kapcsolatos terminológiára: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

Az alább felsorolt mellékhatásokkal kapcsolatos gyakoriságok azt tükrözik, amikor ezt a gyógyszert mély, részleges vagy teljes vastagságú égések pörkének eltávolítására használták, olyan terápia részeként, amelybe beletartozott a helyileg alkalmazott antibakteriális profilaxis, a javasolt fájdalomcsillapítás, és a kezelés alkalmazása után a sebfelület fedése 4 órán át, okkluzív kötéssel, amely a NexoBrid-et a seben tartotta.

#### *Fertőző betegségek és parazitafertőzések*

Gyakori: Sebfertőzés\*

#### *Immunrendszeri betegségek és tünetek*

Gyakori: Nem súlyos allergiás reakciók, mint bőrkiütés<sup>a</sup>

Nem ismert: Súlyos allergiás reakció, beleértve az anaphylaxist is<sup>a</sup>

#### *Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*

Gyakori: Tachycardia\*

#### *A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei*

Gyakori: Sebbel kapcsolatos szövődmény\*

#### *Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*

Nagyon gyakori: Lázás állapot/hyperthermia\*

Gyakori: Helyi fájdalom\*

\* lásd Egyes kiválasztott mellékhatások leírása alpontot alább.

<sup>a</sup>: lásd 4.4 pont.

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Lázás állapot/hyperthermia*

A kezelési területen a gyógyszer használata előtt és után antibakteriális beáztatást (lásd 4.2 pont) rutinszerűen alkalmazó összevont vizsgálatok (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02) során lázas állapotról vagy hyperthermiáról a kezelt betegek 15,2%-ánál számoltak be, míg a hagyományos kezelést kapó, kontroll-betegek 11,3%-ánál jelentettek ilyet.

Az antibakteriális beáztatás nélküli korai vizsgálatokban (MW2001-10-03 és MW2002-04-01 vizsgálatok) lázas állapotról vagy hyperthermiáról számoltak be a NexoBrid-del kezelt csoport betegeinek 35,1%-ánál, míg a hagyományos kezelést alkalmazó betegek 8,6%-ánál.

#### *Helyi fájdalom*

Összevont vizsgálatokban (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02), amikor a gyógyszerrel végzett kezelés magában foglalta az égési sérült betegek kiterjedt kötőszöveti rutinszerűen alkalmazott megelőző fájdalomcsillapítást is (lásd 4.2 pont), fájdalomról a gyógyszerrel kezelt betegek 4,0%-ánál számoltak be, míg a hagyományos kezelést alkalmazó, kontrollbetegek 3,8%-ánál jelentettek ilyet.

Azon korai vizsgálatok során, amelyekben a gyógyszerrel kezelt betegeknél a fájdalomcsillapítást igény szerint alkalmazták, fájdalomról a gyógyszerrel kezelt betegek 23,4%-ánál, míg a hagyományos kezelést alkalmazó csoportnál 5,7%-nál számoltak be.

#### *Sebfertőzés*

A gyógyszerrel történő kezelés előtt és után a kezelési területen antibakteriális áztatást rutinszerűen alkalmazó vizsgálatokban (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02 vizsgálatok) a sebfertőzés incidenciája 5,4% volt a gyógyszerrel kezelt csoportban és 8,1% a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban.

A kezelési terület rutinszerű antibakteriális áztatásának bevezetése előtt végzett, összevont vizsgálatokban (MW2001-10-03 és MW2002-04-01 vizsgálatok) a sebfertőzés incidenciája 7,8% volt a gyógyszerrel kezelt csoportban és 0% a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban.

#### *Sebbel kapcsolatos szövődmények*

Sebvel kapcsolatos szövődmények bejelentések alapján: a seb mélyülése vagy a seb kiszáradása (decompositio), a seb ismételt megnyílása, graft elvesztése / graftelégtelenség és helyi intradermális hematoma.

Összevont II. és III. fázisú vizsgálatokban (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02) 300 beteget kezeltek NexoBrid-del és 195 beteg kapott hagyományos kezelést, a jelentett incidenciák a következők voltak: sebvel kapcsolatos szövődmény a NexoBrid csoportban 3%, a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban 1,5% volt, bőrgraft elvesztése / graftelégtelenség a NexoBrid csoportban 3%, a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban 2,5% volt, sebelhalás a NexoBrid csoportban és a hagyományos kezelést alkalmazó csoportban 1% volt, helyi intradermális hematoma 0,7%-ban fordult elő a NexoBrid-del kezelt betegeknél, és nem jelentkezett a hagyományos kezelési csoportban.

### Tachycardia

Összevont II. és III. fázisú vizsgálatokban (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 és MW2010-03-02) a betegek 2,7%-a tapasztalt tachycardiát átmenetileg a NexoBrid kezelés idején. A tachycardia egyéb lehetséges okai (pl. általános égési állapot, fájdalmas eljárások, láz és dehidráció) megfontolandók.

### Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél történő alkalmazásról csak korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre. Ezen adatok alapján az várható, hogy a 4 éves és idősebb gyermekekkel, valamint serdülőkkel kapcsolatos átfogó biztonságossági profil hasonló a felnőttekéhez. E gyógyszer alkalmazása nem javasolt 18 évnél fiatalabb betegeknél (lásd 4.2 pont).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Egy klinikai vizsgálat keretei között, mély részleges és/vagy teljes vastagságú égési sérülésben szenvedő betegek, 1:5 por-gél arányban elkészített (az összekevert gél 0,16 g-ot tartalmazott grammonként), bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátummal végzett kezelésekor nem észleltek lényegesen eltérő biztonságossági eredményeket ahhoz képest, mint amikor a kezelést 1:10 por-gél arányban elkészített (az elkészített gél 0,09 g-ot tartalmazott grammonként), bromelinben dúsított, proteolitikus enzimkoncentrátummal végezték.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: sebek és fekélyek kezelésére szolgáló készítmények, proteolitikus enzimek; ATC kód: D03BA03.

### Hatásmechanizmus

Az e gyógyszerben lévő enzimkeverék feloldja az égési seb pörkjét. Az ezért a hatásért felelős specifikus összetevőket még nem azonosították. A fő összetevő a hajtásban található bromelin.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai fejlesztés során összesen 467 beteget kezeltek bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátummal.

#### *DETECT vizsgálat (MW2010-03-02) – (IIIb. fázis)*

Ez a vizsgálat egy több vizsgálóhelyen, több országban végzett, értékelő-vak, randomizált, kontrollós, háromkarú vizsgálat, amelynek célja, hogy bemutassa agyógyszerrel történő kezelés superioritását a Gél vivőanyag (placebo) kontrollhoz és a hagyományos kezeléshez képest kórházban kezelt felnőtteknél, akiknél a mély, részleges vastagságú és/vagy teljes vastagságú termikus égés >3% TTF-t, és az égési sebek felülete nem haladja meg a 30% TTF-t. A célsébek átlagos százalékos TTF-ja körülbelül 6% volt.

Az elemzéseket szakaszosan tervezték: Az első analízist az akut fázis végén végezték el (a kiindulási állapottól addig, amíg az utolsó beteg teljes sebzáródásáig 3 hónap telt el), a második analízist azután végezték el, hogy az utolsó beteg teljesítette a 12 hónapos követési vizitét.

Összesen 175 alanyt randomizáltak (Intend to Treat kohorsz) 3:3:1 arányban (a gyógyszer: hagyományos kezelés: Gél vivőanyag), és 169 alanyt kezeltek. A hagyományos kezelési ágban lévő betegeket sebészeti és/vagy nem sebészeti hagyományos kezeléssel kezelték a vizsgálok belátása szerint.

Az alanyok általános demográfiai adatai és a sebek kiindulási jellemzői összehasonlíthatóak voltak a vizsgálati karokban. A gyógyszerrel kezelt csoportban 18 és 75 év között, a hagyományos kezeléscsoportban 18 és 72 év között, a Gél vivőanyag csoportban pedig 18 és 70 év között volt a betegek életkora. Tizenhat  $\geq 65$  éves beteget (9,1%) vontak be a vizsgálatba. Hét (7) (9,3%) beteg a gyógyszerrel kezelt karon, 5 (6,7%) beteg a hagyományos kezeléscsoporton és 4 (16%) beteg a Gél vivőanyag karon. Az átlagéletkor mind a 3 karon 41 év volt, és az alanyok 65%-a, 79%-a és 60%-a volt férfi a gyógyszerrel kezelt, hagyományos kezelési és Gél vivőanyag (placebo) karon, sorrendben. A célsébként volt a kezelendő égési terület (égési pörk eltávolítása) NexoBrid, hagyományos kezelés vagy Gél vivőanyag segítségével. A betegek szintjén a TW-k átlagos százalékos TTF-értéke 6,28% volt a gyógyszert alkalmazó kezelési karon, 5,91% a hagyományos kezelési karon és 6,53% a Gél vivőanyag karon (1,7 célsébként átlagosan alanyonként).

Az elsődleges végpont a teljes (>95%-os) égési pörk eltávolításának előfordulása volt a Gél vivőanyag-hoz képest. A másodlagos végpontok közé tartozott az égési pörk eltávolításának befejezéséhez szükséges idő, a műtéti teher csökkentése és a *debridementtel* kapcsolatos vérvesztés a hagyományos kezeléshez képest. Biztonságossági végpontként elemezték a 12 hónapos követési időszakot követően a sebzés befejezéséhez szükséges időt, a hosszú távú kozmetikai eredményeket és funkciós mérések eredményeit a módosított Vancouver Scar Scale (MVSS) szerint.

#### **A teljes égési pörk eltávolításának incidenciája a DETECT vizsgálatban**

	<b>NexoBrid (ER/N)</b>	<b>Gél vivőanyag (ER/N)</b>	<b>P-érték</b>
Égési pörk teljes eltávolításának incidenciája	93,3% (70/75)	4.0% (1/25)	p<0,0001

ER=Égési pörk eltávolítása (eschar removal)

A hagyományos kezeléshez képest a gyógyszer szignifikánsan csökkentette a sebészeti égési pörk eltávolításának gyakoriságát (tangenciális/minor/avulzió/Versajet és/vagy dermabráziós kimetszés), az égési pörk eltávolításának befejezéséhez szükséges időt és a leváláshoz kapcsolódó tényleges vérvesztést, amint az alább látható. Hasonló hatékonyságot figyeltek meg az égési pörk eltávolításában az idős populációban.

#### **A sebészeti égési pörk eltávolítás előfordulási gyakorisága, a teljes eltávolításáig eltelt idő és a vérvesztés a DETECT vizsgálatban**

	<b>NexoBrid (N=75)</b>	<b>Hagyományos ellátás (N=75)</b>	<b>P-érték</b>
A sebészi excízió incidenciája (alanyok száma)	4,0% (3)	72,0% (54)	p<0,0001
Az égési pörk eltávolításának medián ideje	1,0 nap	3,8 nap	p<0,0001
Az égési pörk eltávolításával kapcsolatos vérvesztés <sup>a</sup>	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml	p<0,0001

<sup>a</sup> Tényleges vérvesztés McCullough, 2004 módszere szerint:

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

EBV= A becsült vértérfogat (estimated blood volume) 70 cm<sup>3</sup>/kg\*tömeg (kg); (Hb<sub>before</sub>- Hb<sub>after</sub>) = Hb változása az égési pörk eltávolítása során; V<sub>WB</sub>= Az égési pörk eltávolítása során transfundált teljes vér (whole blood) mennyisége [ml]; V<sub>PC</sub>= Az égési pörk eltávolítása során alkalmazott vörösvértestkoncentrátum mennyisége (packed red blood cells) [ml]

### Hosszú távú adatok (12 hónap)

A III. fázisú vizsgálat (DETECT) hosszú távú nyomonkövetést tartalmazott a kozmetikai eredmény és funkció értékelésére. 12 hónap után a módosított Vancouver Scar Score (MVSS) segítségével végzett hegértékelés összehasonlítható eredményeket mutatott a gyógyszerrel történő, a hagyományos kezelés és Gél vivőanyag között, 3,70, 5,08 és 5,63 átlagpontszámmal. A statisztikai elemzések azt mutatták, hogy a gyógyszerrel történő kezelés nem inferior (1,9 pont előre meghatározott NI-érték) a hagyományos kezeléshez képest (p<0,0027).

A 12 hónapos funkcionalitás és életminőség (QOL) mérései hasonlóak voltak a kezelési csoportokban. Az alsó végtag funkcionális skála (LEFS) átlagos pontszáma hasonló volt a gyógyszerrel történő és a hagyományos kezelés között (és valamivel alacsonyabb a Gél vivőanyag esetében). Az átlagos QuickDASH pontszám hasonló volt a hagyományos kezelés és a Gél vivőanyag esetében, és valamivel alacsonyabb a gyógyszer esetében. A mozgástartomány (range of motion, ROM) értékelésének eredményei hasonlóak voltak a gyógyszerrel történő és a hagyományos kezelés esetében, a Gél vivőanyag csoportban magasabb volt a kóros ROM-pontszámmal rendelkező betegek aránya. Az EQ-5D VAS (vizuális analóg skála) és a Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B) által mért hosszú távú QOL hasonló volt a kezelési karok között.

### Kardiális biztonság:

Egy kardiális biztonságosági alvizsgálatban legfeljebb 150 beteg EKG-ját használták fel a gyógyszer EKG-paraméterekre gyakorolt lehetséges hatásainak értékelésére. A vizsgálat nem mutatott ki a gyógyszernek tulajdonítható egyértelmű hatást a pulzusszámra, a PR-szakaszra, a QRS időtartamára (szívdepolarizáció) és a szív repolarizációjára (QTc). Aggodalomra okot adó új, klinikailag jelentős morfológiai EKG-változások nem voltak

### MW2004-02-11 vizsgálat (III. fázis)

A gyógyszer embereknél tapasztalható hatásosságát a hagyományos kezelése hasonlították össze ebben a randomizált, több vizsgálóhelyen végzett, nemzetközi, nyílt, megerősítő, III. fázisú vizsgálatban, amelybe mély részleges és/vagy teljes vastagságú, a TTF5-30%-át érintő termikus égési sebbel rendelkező, fekvőbetegeket vontak be, akiknél az összes megégett terület nem haladta meg a teljes testfelszín 30%-át. A kezelt átlagos célseb terület %-os TTF-ban 5,1 ± 3,5 volt a gyógyszerrel történő és 5,2 ± 3,4 a hagyományos kezelés esetében.

A hagyományos ellátás minden vizsgálóhely hagyományos gyakorlatának megfelelően elsődleges sebészi kimetszésből és/vagy nem sebészi *debridement*-ből állt, amelyhez helyi hatású gyógyszereket alkalmaztak a pörk felpuhításához és autolíziséhez.

A gyógyszerrel kezelt csoport életkor-tartománya 4,4-55,7 év volt. A hagyományosan kezelt csoport életkor-tartománya 5,1-55,7 év volt.

A pörk eltávolításával kapcsolatos hatásosságot úgy értékelték, hogy meghatározták a pörkösen maradt sebfelület százalékos arányát, amely további, kimetszéssel vagy dermabrázióval történő eltávolítást igényelt, valamint az ilyen sebészi eltávolítást igénylő sebek százalékos arányát.

A pörk eltávolításával kapcsolatos időzítésre kifejtett hatást a sikeres pörkeltávolításon átesett betegeknél (akiknél az összevont égési seb felszín legalább 90%-áról eltávolították a pörköt) értékelték olyan módon, hogy meghatározták a sérülés elszenvedésétől, illetve a tájékoztatás és beleegyezés időpontjától a sikeres eltávolításig eltelt időt.

A hatásossági elemzés elsődleges kiegészítő végpontjai az alábbiak voltak:

- a sebészi kimetszést vagy dermabráziót igénylő mély, részleges vastagságú sebek százalékos aránya és
- az autograft transzplantált mély, részleges vastagságú sebek százalékos aránya.

A másodlagos kiegészítőik együttes végpontja csak olyan mély, részleges vastagságú égési sebekkel rendelkező betegeknél értékelhető, akiknél nincsen teljes vastagságú égés által érintett terület, mivel az ilyen égések mindig graft beültetést igényelnek.

Alább kerülnek összefoglalásra azok a hatásossági adatok, amelyek ebből a vizsgálatból az összevont korcsoportokra vonatkoznak, valamint a gyermekekkel és serdülőkkel végzett alcsoportelemzésből származnak.

	<b>NexoBrid</b>	<b>Hagyományos kezelés</b>	<b>p-érték</b>
<b>Mély, részleges vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrázió (műtét) szükséges</b>			
Sebek száma	106	88	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	15,1%	62,5%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrázióval átesett seb felszín %-os aránya <sup>1</sup> (középérték ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Mély, részleges vastagságú, autograft transzplantált sebek*</b>			
Sebek száma	106	88	
az autograft transzplantált sebek %-os aránya	17,9%	34,1%	0,0099
az autograft transzplantált seb felszín %-os aránya (középérték ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
<b>Mély, részleges és/vagy teljes vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrázió (műtét) szükséges</b>			
Sebek száma	163	170	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	24,5%	70,0%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrázióval átesett seb felszín %-os aránya <sup>1</sup> (középérték ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>A teljes seb záródásig eltelt idő (az ICF** óta eltelt idő)</b>			
Betegszám <sup>2</sup>	70	78	
Az utolsó seb záródásig eltelt napok száma (középérték ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>A sikeres pörkeltávolításig eltelt idő</b>			

Betegszám	67	73	
A sérülés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
A belegegyezés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Azon betegek, akiknél nem számoltak be sikeres a pörkeltávoításról	7	8	

<sup>1</sup> Ha több ülésben végezték a műtétet, akkor az első alkalommal mérték.

<sup>2</sup> Az összes randomizált beteg, akinek a teljes sebzárodással kapcsolatos adata rendelkezésre állt.

\* A végpontot csak mély, részleges vastagságú sebek esetén lehet értékelni, mivel a teljes vastagságú területek mindig graft transzplantációt igényelnek.

\*\* Betegtájékoztató és belegegyező nyilatkozat

### Hosszú távú adatok

Egy több központban végzett, beavatkozással nem járó, értékelő-vak vizsgálat (MW2012-01-02) az MW2004-11-02 vizsgálatban részt vevő felnőttek és gyermekek hosszú távú hegeképződését és életminőségét értékelte.

Összesen 89 alanyt vontak be a vizsgálatba, köztük 72 felnőttet (>18) és 17 gyermeket. Az MW2012-01-02 vizsgálatba bevont alanyok és a be nem vett alanyok kiindulási jellemzőinek összehasonlítása azt mutatta, hogy a beiratkozott populáció reprezentatív az MW-2004-11-02 vizsgálati populációra. 2-5 év után a hegek értékelése az MVSS segítségével összehasonlítható eredményeket mutatott a vizsgálati csoportok között, a gyógyszerrel történő és a hagyományos kezelés átlagos összpontszáma 3,12, illetve 3,38 (p=0,88) volt.

Az életminőséget felnőtteknél az SF-36 kérdőív segítségével értékelték. A különböző paraméterek átlagos pontszámai hasonlóak voltak a gyógyszerrel a hagyományos kezelési csoporthoz képest. A teljes fizikai komponens pontszám (51,1 és 51,3) és a mentális összetevők összpontszáma (51,8 vs. 49,1) hasonló volt a gyógyszerrel kezelt és a hagyományos kezelési csoportokban.

### Gyermekek és serdülők

Alább kerülnek összefoglalásra azok a hatásossági adatok, amelyek az MW2004-11-02 vizsgálatból, a gyermekekkel és serdülőkkel végzett alcsoportelemzésből származnak. A rendelkezésre álló adatok korlátozottak, és ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

	NexoBrid	Hagyományos kezelés	p-érték
<b>Mély, részleges vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges</b>			
Sebek száma	23	22	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	21,7%	68,2%	0,0017
a kimetszett vagy dermabrasión átesett seb felszín %-os aránya <sup>1</sup> (középérték ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
<b>Mély, részleges vastagságú, autograft transzplantált sebek*</b>			
Sebek száma	23	22	
az autograft transzplantált sebek %-os aránya	21,7%	31,8%	0,4447
az autograft transzplantált seb felszín %-os aránya (középérték ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
<b>Mély, részleges és/vagy teljes vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges</b>			
Sebek száma	29	41	



a műtétet igénylő sebek %-os aránya	20,7%	78%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrasión átesett seb felszín %-os aránya <sup>1</sup> (középérték ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
<b>A teljes sebzáródásig eltelt idő (az ICF** óta eltelt idő)</b>			
Betegszám <sup>2</sup>	14	15	
Az utolsó seb záródásáig eltelt napok száma (középérték ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>A sikeres pörkeltávolításig eltelt idő</b>			
Betegszám	14	15	
A sérülés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
A beleegyezés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Azon betegek, akiknél nem számoltak be sikeres a pörkeltávolításról	0	1	

<sup>1</sup> Ha több ülésben végezték a műtétet, akkor az első alkalommal mérték.

<sup>2</sup> Az összes randomizált beteg, akinek a teljes sebzáródással kapcsolatos adata rendelkezésre állt.

\* A végpontot csak mély, részleges vastagságú sebek esetén lehet értékelni, mivel a teljes vastagságú területek mindig graft transzplantációt igényelnek.

\*\* Betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez ezen gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a külső testfelszín égési sebeinek kezelésének vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

*Összevont III. fázisú vizsgálatok (MW2010-03-02 és MW2004-02-11)*

#### Sebzárási adatok elemzése

A DETECT (MW2010 03-02) vizsgálatban a teljes sebzáródásig mért átlagos idő 29,35 nap [SD 19,33], illetve 27,77 nap [SD 19,83] volt a gyógyszerrel kezelt és a hagyományos kezelési karon (becsült medián idő: 27 nap a gyógyszerrel történő vs. 28 nap hagyományos kezelés). Megállapították a NexoBrid-kezelési kar non-inferioritását a hagyományos kezeléshez viszonyítva = (7 napos non-inferioritási határ) (p=0,0003).

Mindkét III. fázisú vizsgálat összesített sebzárási adataiból származó eredmények alátámasztották, hogy a gyógyszer nem inferior a hagyományos kezeléshez képest a 7 napos non-inferioritási határérték alapján. A DETECT vizsgálat és az MW2004-02-11 vizsgálat összesített adatai alapján a teljes sebzáródásig eltelt idő valamivel hosszabb volt a gyógyszerrel kezelt csoportban, mint a hagyományos kezelési csoportban, tényleges adatok alapján számítva (átlag 31,7 nap gyógyszer vs. 29,8 nap hagyományos kezelés), vagy a Kaplan-Meier módszerrel becslve (medián 30,0 nap vs. 25,0 nap). A teljes sebzáródásig eltelt idő kevesebb, mint 7 nappal hosszabb volt a gyógyszer esetén, mint hagyományos kezelés esetén (p a non-inferioritás esetén = 0,0006).

#### *Súlyos nemkívánatos események*

A III. fázisú vizsgálatok (MW2010-03-02 és MW2004-02-11 vizsgálatok) összesített elemzése azt mutatta, hogy a súlyos kezelésemből eredő nemkívánatos eseményeket (treatment emergent adverse events, TEAEs) tapasztaló betegek százalékos aránya hasonló volt (<2% különbség) a gyógyszerrel kezelt (8,5%; 15/177) és a hagyományos kezelési csoportok esetében (6,7%; 10/149).

A súlyos TEAE-ket leggyakrabban a Fertőző betegségek és paratizafertőzések szervrendszer osztályban jelentették mind a gyógyszerrel kezelt (2,8%), mind a hagyományos kezelési (2,7%) csoportban.

Csak 2 esemény fordult elő 1-nél több betegnél (a gyógyszerrel kezelt csoportban 3 betegnél és a hagyományos kezelési csoportban 1 betegnél fordult elő, bakteriális sebfertőzés 2 betegnél a gyógyszerrel kezelt csoportban, és sebfertőzés egy betegnél a hagyományos kezelési csoportban).

A sepszishez és a bakteriémiához kapcsolódó (súlyos és nem súlyos) nemkívánatos eseményekről hasonló gyakorisággal számoltak be a gyógyszerrel kezelt és a hagyományos kezelési csoportban: 2,8% a gyógyszerrel kezelt és 2% a hagyományos kezelési csoportban.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Feltáró farmakokinetikai elemzéseket végeztek az MW2008 09 03 vizsgálatban és az MW2010-03-02 (DETECT) vizsgálatban részt vevő NexoBrid betegek egy alcsoportján, ugyanazt a bioanalitikai módszert alkalmazva. Az elemzéseket a NexoBrid szérumszintjének időbeli adatai és a kezelések száma függvényében végezték el.

A gyógyszer helyi alkalmazását követően minden betegnél szisztémás szérumszintjeit figyelték meg. Általában úgy tűnik, hogy gyorsan felszívódik, a medián  $T_{max}$  értéke 4,0 óra (a kezelés időtartama). A NexoBrid expozíciót a beadást követő 48 órán keresztül számszerűsíthető szérumszintekkel figyelték meg. Az értékelés során a betegek többségének nem volt mérhető koncentrációja 72 óra elteltével.

Az MW2008 09 03 és MW2010-03-02 vizsgálatok expozíciós eredményeit az alábbi táblázat sorolja fel.

Nem minden betegnél volt 4 óránál hosszabb érték, mivel egyes betegek  $AUC_{last}$  értékei csak a 4 órás expozíciót fedik le, míg más betegeknél a 48 órás expozíciót.

Mindkét farmakokinetikai vizsgálatban statisztikailag szignifikáns korreláció volt a szérumszint  $C_{max}$  és  $AUC_{0-4}$  értékei között a dózishoz vagy a %TTF-hoz viszonyítva, ami az expozíció dózis/kezelési terület függő növekedésére utal. A gyógyszerrel kezelt seb mélysége elhanyagolható hatással van a szisztémás expozícióra.

### **Az MW2008-09-03 és MW2010-03-02 vizsgálatokból az összes betegnél mért PK paraméterek\* összefoglalása**

Vizsgálati azonosító	N	$T_{max}$ Median (tartomány) (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{max}/Dózis$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dózis$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{last}$ (h*ng/ml)	$AUC_{last}/Dózis$ (h*ng/ml/g)
<b>MW2008-09-03 vizsgálat</b>								
	13	4,0 (0,50 - 4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1 930 ± 648 <sup>a</sup>	103 ± 48,8 <sup>a</sup>	2 760 ± 2 870	149 ± 147
<b>MW2010-03-02 vizsgálat</b>								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200 ± 184 (Min=30,7) (Max=830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

\*Az értékeket átlag ± SD-ként szerepelnek, kivéve a  $T_{max}$ -ot, amely mediánként (Min-Max) van feltüntetve.

$AUC_{last}$ =görbe alatti terület az utolsó mérhető időpontig,  $AUC_{0-4}$ =koncentráció-idő görbe alatti terület nullától 4 óráig,  $C_{max}$ =maximális megfigyelt koncentráció,  $T_{max}$ =idő, amikor a maximális koncentrációt észlelték

### Eloszlás

Egy irodalmi közlemény szerint, a plazmában a bromelin körülbelül 50%-a a humán plazmában lévő antiproteinázokhoz, az  $\alpha_2$ -makroglobulinhoz és  $\alpha_1$ -antikimotripiszinhez kötődik.

### Elimináció

Az átlagos eliminációs felezési idő 12 és 17 óra között változott, ami alátámasztja a gyógyszer szérumbeli csökkenését a kezelés után 72 órával.

### Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikai paramétereket és a felszívódás mértékét gyermekek esetében nem vizsgálták.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Ez a gyógyszer nem okozott jelentős irritációt, amennyiben ép törpemalac bőrön alkalmazták, de súlyos irritációt és fájdalmat okozott, ha sérült (horzsolt) bőrre vitték fel.

A NexoBrid porból készült oldat egyszeri intravénás infúzióját a törpemalacok legfeljebb 12 mg/kg-os adagig (amely az emberi plazmaszint 2,5-szeresének felel meg a klinikailag javasolt adag 15%-os TTF-en történő alkalmazását követően) jól tolerálták, de az ennél nagyobb adagok egyértelműen toxikusak voltak, és számos szövetben okoztak vérzést. Legfeljebb 12 mg/kg-os adagok, minden harmadik napon történő, ismételt intravénás injekcióját az első három injekcióig a törpemalacok jól tolerálták, de a maradék három injekció során a toxicitás súlyos klinikai jeleit (pl. vérzés számos szervben) figyelték meg. Ezen hatásokat a 2 hetes lábadozási szakasz után is észlelték.

A patkányokkal és nyulakkal végzett embrio-fötális fejlődési vizsgálatok során, ezen intravénásan alkalmazott gyógyszerrel kapcsolatban nem igazolódtott a fejlődő embrióra/magzatra gyakorolt közvetett vagy közvetlen toxicitás. Ugyanakkor az anyai expozíciós szintek jóval alacsonyabbak voltak, mint a klinikai környezetben jelentett maximális szintek (10-500-szor alacsonyabb, mint a humán AUC, 3-50-szer alacsonyabb, mint a humán  $C_{max}$ ). Mivel a gyógyszert az anyaállatok rosszul tolerálták, ezeket a vizsgálatokat nem tartják relevánsnak a humán kockázatértékelés szempontjából. A szabványos *in vitro* és *in vivo* kísérletsorozattal vizsgálva a NexoBrid nem mutatott genotoxikus hatást.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Por

Ammónium-szulfát

Ecetsav

#### Gél

Karbomer 980

Vízmentes dinátrium-foszfát

Nátrium-hidroxid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

Mikrobiológiai szempontból, valamint figyelembe véve, hogy a készítmény enzimikus aktivitása az összekeverés után folyamatosan csökken, a készre kevert gyógyszert az elkészítés után azonnal (15 percen belül) fel kell használni.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Azért, hogy a gél a tartály alján maradjon, függőleges helyzetben, továbbá a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszерelése

A NexoBrid az alábbi kiserelésekben kapható:

5 g por, üvegben (II-es típusú üveg), amely gumidugóval (brómbutil) van lezárva, valamint kupakkal (alumínium) van lefedve, továbbá 50 g gél, palackban (I-es típusú bórszilikát üveg), amely gumidugóval van lezárva, valamint csavaros kupakkal (garanciazáras, polipropilén) van lefedve.

1 port tartalmazó injekciós üveget és 1 gélt tartalmazó palackot tartalmazó 1 darabos kiserelés.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A bromelinnel kapcsolatban beszámoltak szennyezéshez vezető foglalkozási expozícióról. A szennyezés a bromelin por belégzése következtében léphetett fel. A bromelinre adott allergiás reakciók közé tartoznak az anafilaxiás reakciók és más, azonnali típusú reakciók, amelyek bronchospasmusban, angiooedemában, urticariában és nyálkahártya- illetve gyomor-bél rendszeri reakciókban nyilvánulnak meg. A gyógyszer por géllal történő elkeverésekor megfelelő kezelés szükséges, beleértve a kesztyű és védőruházat viselését, valamint a szemvédő szemüveg és a sebészeti maszk viselését (lásd 4.4 pont). A port nem szabad belelegezni, lásd 4.4 pont.

Kerülendő az anyag véletlen szembe jutása. Amennyiben a gyógyszer a szembe került, akkor az érintett szemet bő vízzel, legalább 15 percen keresztül kell öblögetni. A bőrrel történt expozíció esetén a gyógyszert vízzel le kell mosni.

### A gél elkészítése (a por összekeverése a géllal)

- A por és gél steril. A por géllal történő összekeverése során aseptikus technikát kell alkalmazni.
- A port tartalmazó üveget az alumíniumkupak óvatos leválasztásával és a gumidugó eltávolításával kell kinyitni.
- A gélt tartalmazó tartály kinyitáskor meg kell győződni arról, hogy a garanciazár gyűrűje leválik a tartály kupakjáról. Ha a garanciazár már a felnyitás előtt levált a kupakról, akkor ki kell dobni a gélt tartalmazó tartályt, és egy másik, új gélt tartalmazó tartályt kell használni.
- A port ezután a gélt tartalmazó megfelelő tartályba kell áttenni.
- Alaposan össze kell keverni a port és a gélt, amíg homogén, világos sárgásbarna vagy világosbarna keveréket nem kapunk. Ehhez általában 1-2 percig kell keverni a port és a gélt.
- A gélt a betegágy mellett kell elkészíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim

Németország  
e-mail: info@mediwound.com

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/803/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. december 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. augusztus 12.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

MediWound Ltd.  
42 Hayarkon St.  
81227 Yavne  
Izrael

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)  
Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

### **• További kockázatot minimalizáló intézkedések**

Az egyes tagállamokban történő forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell a végleges képzési anyagot az illetékes nemzeti hatósággal. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a készítmény forgalomba hozatalakor a speciális égési centrumokban dolgozó minden olyan egészségügyi szakember, aki várhatóan alkalmazza és/vagy felírja a NexoBrid-et, speciális képzésben részesüljön, továbbá megkapja az oktatócsomagot.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának vállalnia kell a NexoBrid szabályozott módon történő terjesztését, ezzel biztosítva, hogy a készítmény mindaddig ne álljon rendelkezésre egy centrumban, amíg az adott centrum legalább egy sebésze nem részesült formális képzésben a NexoBrid alkalmazásával kapcsolatban. Ez a képzési anyagon felül érvényes, amelyet egyébként minden potenciális felhasználónak meg kell kapnia.

A képzési csomagnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás és Betegtájékoztató
- Egészségügyi szakembereknek szánt információs csomag

Az egészségügyi szakembereknek szánt információs csomagnak egy olyan, minden lépést bemutató kezelési útmutatónak kell lennie, amely tartalmazza az alábbi kulcsfontosságú elemekkel kapcsolatos információt:

A NexoBrid felírása előtt

- A teljes testfelület (TTF) 15%-ánál nagyobb sebfelszín kezelésére vonatkozó korlátozás.
- Az allergiás reakciók és a keresztreakciók kockázata, valamint az azon betegekkel kapcsolatos ellenjavallatok, akik allergiásak az ananászra és papainra, vagy a készítmény korábbi alkalmazása során allergiás reakció lépett fel.
- A cardiopulmonalis betegségben szenvedők esetén fokozott mortalitási kockázat.

A NexoBrid alkalmazása előtt

- A fájdalomcsillapítás szükségessége.
- A sebtisztítás és a sebfelszín előkészítésének szükségessége a kezelés előtt, az alábbiak szerint:
  - A NexoBrid alkalmazását megelőzően, valamilyen antibakteriális oldattal átitatott kötés alkalmazása két órán át.
  - A környező bőrterület védelme.
- A NexoBrid elkészítésének és a sebfelszínen történő alkalmazásának módszere

A NexoBrid alkalmazása után

- A NexoBrid és a feloldott pörk eltávolítása.
  - A seb állapotának felmérése és a kezelés megismétlését tiltó figyelmeztetés.
  - A NexoBrid-del történő kezelés után a seb további kezelése, az alábbiak szerint:
    - Valamilyen antibakteriális oldattal átitatott kötés alkalmazása két órán keresztül.
    - Graftolás elvégzése a *debridement* után, amilyen hamar csak lehet.
    - A tény, amelynek értelmében a NexoBrid allergiás reakciót, fokozott vérzési hajlamot és súlyos helyi irritációt okozhat, illetve, hogy a betegeknél ezeket a tüneteket és jeleket monitorozni kell.
  - A tény, amelynek értelmében a betegeknél a seb- és szisztémás fertőzések jeleit és tüneteit monitorozni kell.
- A FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának vizsgálatot kell végeznie az égett (gyermek és felnőtt) betegekkel végzett <i>debridement</i> vonatkozásában: A hagyományos ellátással történő összehasonlítás (MW2010-03-02 protokoll), egy CHMP által jóváhagyott protokoll alapján.	2022. június 30.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

NexoBrid 2 g por és gél, gél készítéséhez  
bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 g, bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátumot tartalmaz, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú, bromelinben dúsított proteolitikus enzimnek felel meg (vagy 2 g/22 g-os gélnek) injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A por segédanyagai: ecetsav, ammónium-szulfát.  
A gél segédanyagai: karbomer 980, vízmentes dinátrium-foszfát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és gél, gél készítéséhez

1 üveg, amely 2 g port tartalmaz  
1 palack, amely 20 g gél tartalmaz

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Por és gél, amit az alkalmazás előtt össze kell keverni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

Külsőleges alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Függőleges helyzetben tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/803/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN  
NN

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NexoBrid por (üveg)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

NexoBrid 2 g por gélhez  
bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum

### **2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

2 g, bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátumot tartalmaz, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú, bromelinben dúsított proteolitikus enzimnek felel meg (vagy 2 g/22 g-os gélnek) injekciós üvegenként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: ecetsav, ammónium-szulfát

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por gélhez  
2 g

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Por és gél, amit az alkalmazás előtt össze kell keverni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

Külsőleges alkalmazásra.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/803/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Gél NexoBrid porhoz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Gél 2 g NexoBrid-hez

### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum: összekeverés után 0,09 g/g (vagy 2 g/22 g-os gél).

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: karbomer 980, vízmentes dinátrium-foszfát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gél  
20 g

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Por és gél, amit az alkalmazás előtt össze kell keverni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

Külsőleges alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK



Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelme érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Független helyzetben tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/803/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

NexoBrid 5 g por és gél, gél készítéséhez  
bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 g, bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátumot tartalmaz, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú, bromelinben dúsított proteolitikus enzimnek felel meg (vagy 5 g/55 g-os gélnék) injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A por segédanyagai: ecetsav, ammónium-szulfát.  
A gél segédanyagai: karbomer 980, vízmentes dinátrium-foszfát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és gél, gél készítéséhez

1 üveg, amely 5 g port tartalmaz  
1 palack, amely 50 g gél tartalmaz

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Por és gél, amit az alkalmazás előtt össze kell keverni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

Külsőleges alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Függőleges helyzetben tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/803/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN

NN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**NexoBrid por (üveg)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

NexoBrid 5 g por gélhez  
bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum

### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

5 g, bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátumot tartalmaz, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú, bromelinben dúsított proteolitikus enzimnek felel meg (vagy 5 g/55 g-os gélnek) injekciós üvegenként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ecetsav, ammónium-szulfát

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por gélhez

5 g

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Por és gél, amit az alkalmazás előtt össze kell keverni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

Külsőleges alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/803/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Gél NexoBrid porhoz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Gél 5 g NexoBrid-hez

### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum: összekeverés után 0,09 g/g (vagy 5 g/55 g-os gél).

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: karbomer 980, vízmentes dinátrium-foszfát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gél  
50 g

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Por és gél, amit az alkalmazás előtt össze kell keverni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

Külsőleges alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelme érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Függőleges helyzetben tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/803/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### NexoBrid 2 g por és gél, gél készítéséhez bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a NexoBrid, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a NexoBrid alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a NexoBrid-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a NexoBrid-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a NexoBrid, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer a NexoBrid?

A NexoBrid olyan enzimkeveréket tartalmaz, amelynek neve „bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum”, és amely az ananászcszerje hajtásának kivonatából készül.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható a NexoBrid?

A NexoBrid felnőtt betegeknél, a bőr mély vagy részlegesen mély égési sebeiből, az égett szövetek eltávolítására szolgál.

A NexoBrid alkalmazása csökkentheti az égett szövetek sebészi eltávolításának szükségességét és kiterjedését (előfordulás és terület), és/vagy a bőrátültetés szükségességét.

#### 2. Tudnivalók a NexoBrid alkalmazása előtt

##### A NexoBrid-et tilos alkalmazni:

- ha allergiás a bromelinre,
- ha allergiás az ananászra,
- ha allergiás a papainra,
- ha allergiás a por vagy a gél (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A NexoBrid alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önnél szívbetegsége van;
- Önnél cukorbetegsége van;
- Önnél aktív peptikus gyomorfekélye van;

- Önnek érbetegsége (érelzáródással járó) van;
- Önnek implantátuma, pacemakere vagy vaszkuláris söntje van;
- Önnek vérzészavara van vagy véralvadásgátlót alkalmaz;
- az égési seb vegyi anyaggal vagy egyéb veszélyes anyaggal érintkezett;
- Önnek tüdőbetegsége van;
- a tüdeje füstbelégzés miatt károsodott vagy károsodhatott;
- allergiás a latexre, méhcsípésre, olívafa pollenjére. Ha így van, akkor a NexoBrid-del szembeni allergiás reakciók léphetnek fel Önnél;

Az allergiás reakciók okozhatnak például légzési nehézséget, bőrduzzanatot, csalánkiütést, egyéb bőrreakciókat, bőrpírt, alacsony vérnyomást, gyors szívverést és kellemetlen érzést a hasban, vagy ezek kombinációját. Ha ezen jelek vagy tünetek bármelyikét észleli, akkor haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvost vagy az ellátást nyújtó személyt.

Az allergiás reakciók súlyosak lehetnek, és orvosi kezelést igényelhetnek.

A bőrre került NexoBrid-et vízzel öblítse le. Ez azért fontos, mert ezáltal kevésbé valószínű, hogy Önnél allergiás reakció alakul ki a NexoBrid-re.

Az égett szövetek NexoBrid-del történő eltávolítása lázhoz, sebgyulladásához vagy sebfertőzéshez és esetleg általános fertőzéshez vezethet. Rendszeresen ellenőrizhetik Önnél ezeket a kórállapotokat. Ön a fertőzések megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszereket kaphat.

A NexoBrid csökkentheti a vére alvadási képességét, ami növeli a vérzés kockázatát. A NexoBrid elővigyázatossággal alkalmazandó, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a vérrögképződést (úgynevezett vérhígítók) vagy ha Önnek általános vérzési hajlama, gyomorfekélye, vérmérgezése vagy egyéb olyan kórállapota van, ami vérzést okozhat. A NexoBrid-del történt kezelés után kezelőorvosa ellenőrizheti a véralvadási paramétereit.

Kerülni kell, hogy a NexoBrid közvetlenül a szembe kerüljön. Ha a NexoBrid a szembe kerül, akkor bő vízzel, legalább 15 percig öblögesse.

A sebgyógyulási problémák megelőzésére a kezelt égési sebet amilyen hamar csak lehet, ideiglenes vagy végleges bőrpótlóval vagy kötéssel fogják fedni.

A NexoBrid alkalmazása nem javasolt vegyi égési sebek, elektromos égési sebek, lábon található égési sebek esetén diabéteszes vagy okkluzív érbetegségben szenvedő betegeknél, szennyezett sebek és olyan égési sebek esetén, amikor a NexoBrid idegen anyaggal (például implantátum, szívritmusszabályzó és söntök) vagy nagy erekkel, a szemmel vagy egyéb fontos testrészsel kerülhet érintkezésbe.

### **Gyermekek és serdülők**

A NexoBrid nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

### **Egyéb gyógyszerek és a NexoBrid**

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Mivel a NexoBrid gátolhatja a véralvadást, kezelőorvosa elővigyázatos lesz, és figyelni fog a csökkent véralvadási képesség vagy vérzés jeleire, amikor olyan egyéb gyógyszert ír fel, amely befolyásolja a véralvadást.

Lehet, hogy a NexoBrid:

- növeli bizonyos gyógyszerek hatását, amelyeket a CYP2C8 és CYP2C9 nevű májenzim semlegesít. Ez azért lehetséges, mert a NexoBrid az égési sérülésből felszívódhat a véráramba. Ilyen gyógyszerek például:
  - amiodaron (a szívritmuszavarok bizonyos formáinak kezelésére alkalmazzák),
  - amodiakvin és klorokvin (malária és bizonyos gyulladásformák kezelésére alkalmazzák),
  - fluvasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák),

- pioglitazon, roziglitazon, repaglinid, tolbutamid és glipizid (a cukorbetegség kezelésére alkalmazzák),
- paklitaxel és szorafenib (a rák kezelésére alkalmazzák),
- toraszemid (a vizeletsugár áramlásának növelésére alkalmazzák),
- ibuprofén (lázcsillapításra, fájdalomcsillapítóként és bizonyos típusú gyulladások kezelésére alkalmazzák),
- lozartán (a magasvérnyomás-betegség kezelésére alkalmazzák),
- celekoxib (bizonyos típusú gyulladások kezelésére alkalmazzák),
- warfarin (a véralvadás csökkentésére alkalmazzák) és
- fenitoin (az epilepszia kezelésére alkalmazzák),
- fokozza a fluorouracil vagy vinkrisztin nevű rákgyógyszerekre adott válaszreakcióját,
- nemkívánatos vérnyomáscsökkenést okoz, amennyiben Önt ACE-gátlónak nevezett gyógyszerekkel kezelik, amely gyógyszerek a magasvérnyomás-betegség és egyéb kórállapotok kezelésére szolgálnak,
- fokozza az álmoságot, ha álmoságot okozó gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák. Ilyen gyógyszerek például az altatók, az úgynevezett nyugtatók, bizonyos fájdalomcsillapítók és az antidepresszánsok,
- a seben helyileg alkalmazott ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid csökkentheti a gyógyszer hatékonyságát.

Ha nem biztos abban, hogy a fent említett gyógyszerek közül valamelyiket szedi, akkor a NexoBrid alkalmazása előtt kérdezze meg a kezelőorvosát.

### **Terhesség és szoptatás**

A NexoBrid ellenjavallt terhesség alatt.

Elővigyázatosságból a NexoBrid alkalmazása utáni legalább 4 napig nem szabad szoptatnia.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a NexoBrid-et?**

A NexoBrid csak égési osztályokon dolgozó szakemberek által alkalmazandó. A gyógyszert közvetlenül a felhasználás előtt készítik el, majd egy orvos vagy más egészségügyi szakember fogja alkalmazni.

2 g NexoBrid port, 20 g gélben elkeverve, 1,5-3 milliméteres vastagságban kell alkalmazni a felnőtt beteg testfelszínének 1%-ának megfelelő területet érintő égési seben.

Négy órán keresztül kell hatni hagyni, majd el kell távolítani. Kétszer, illetve többször történő alkalmazása nem javasolt.

- A NexoBrid alkalmazása nem javasolt a teljes testfelszín 15%-át meghaladó méretű területen.

A NexoBrid gél elkészítésével kapcsolatos utasításokat a jelen tájékoztató végén, az orvosoknak, illetve egészségügyi szakembereknek szóló részben találja.

Az égési seben történő alkalmazás előtt a NexoBrid port gélben kell elkeverni. Az elkeverést követően 15 percen belül fel kell használni.

- A NexoBrid-et tiszta, hólyagmentes és nedves sebfelületen fogják alkalmazni.
- A NexoBrid alkalmazása előtt minden más gyógyszert (mint a ezüst-szulfadiazint vagy povidon-jodidot) el fognak távolítani a sebfelületről.

- A NexoBrid alkalmazása előtt, antibakteriális oldattal átitatott kötést fognak 2 órára a sebre helyezni.
- Legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása és eltávolítása előtt a fájdalom megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszereket fog kapni.
- A NexoBrid és az elhalt szövet sebről történő eltávolítása után, valamilyen antibiotikus oldattal átitatott kötést fognak további 2 órára a sebre helyezni.
- A port tartalmazó üveget, a gélt tartalmazó tartályt és az elkészített, összekevert gélt csak egyetlen alkalommal lehet felhasználni.

#### **Ha az előírtnál több NexoBrid-et alkalmaztak**

Ha túl sok NexoBrid gélt alkalmaztak az égési seben, akkor a felesleges gélt le lehet törölni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, akkor haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvost vagy az ellátást nyújtó személyt.

Előfordulhatnak a NexoBrid-re adott allergiás reakciók, amelyek okozhatnak például légzési nehézséget, bőrduzzanatot, csalánkiütést, egyéb bőrreakciókat, bőrpírt, alacsony vérnyomást, gyors szívverést és hányingert/hányást/hasi görcsöket vagy ezek kombinációját.

#### **Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)**

- Láz

#### **Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)**

- Fájdalom (még akkori is, ha az égett szövet eltávolítása által okozott fájdalom megelőzésére vagy csillapítására gyógyszereket alkalmaznak).
- Az égési seb elfertőződése.
- A sebbel kapcsolatos szövődmények, ideértve a sebszétnyílást, a seb kiszáradását és feltöredezését, az átültetett bőr nem megfelelő gyógyulását.
- Nem súlyos allergiás reakciók, mint a bőrkiütés.
- Gyors szívverés.

#### **Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

- Súlyos allergiás reakciók, ideértve az anafilaxiát.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### **5. Hogyan kell a NexoBrid-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üveg, tartály és a doboz címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a NexoBrid-et. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Azért, hogy a gél a tartály alján maradjon, a NexoBrid függőleges helyzetben, továbbá a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

A por és a gél összekeverése után a NexoBrid 15 percen belül felhasználandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a NexoBrid?**

- A hatóanyag (az üvegben lévő por) egy bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum: 2 g-ot tartalmaz injekciós üvegenként, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú bromelinben dúsított proteolitikus enzimkészítménynek felel meg.
- A további összetevők:
  - o por: ammóniumszulfát és ecetsav;
  - o gél: karbomer 980, vízmentes dinátrium-foszfát, nátriumhidroxid és injekcióhoz való víz.

### **Milyen a NexoBrid külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A NexoBrid gél készítésére szolgáló por és gél formájában (üvegben lévő por (2 g) és palackban lévő gél (20 g)), 1 darabos kiszerelesben kerül forgalomba (a csomagolás egy darab port tartalmazó injekciós üveget és egy géles üveget tartalmaz).

A por törtfehér vagy világos sárgásbarna színű, míg a gél tiszta és színtelen.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

## Elkészítés és alkalmazás

Mikrobiológiai szempontból, valamint figyelembe véve, hogy a készítmény enzimatis aktivitása az összekeverés után folyamatosan csökken, a készre kevert gyógyszert az elkészítés után azonnal (15 percen belül) fel kell használni.

A NexoBrid-et tiszta, keratinmentes (a hólyagokat el kell távolítani) és nedves sebfelületen kell alkalmazni.

A seben helyileg alkalmazott gyógyszereket (úgy mint az ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid) el kell távolítani, és a sebet a NexoBrid alkalmazása előtt meg kell tisztítani.

### *A beteg és a sebfelszín előkészítése*

- Nem javasolt a teljes testfelület 15%-ánál nagyobb sebfelületet kezelni a NexoBrid-del.
- Az enzimatis *debridement* fájdalmas eljárás, és megfelelő fájdalomcsillapítást és/vagy érzéstelenítést igényel. A fájdalomcsillapítást a kiterjedt kötéscserénél megszokott gyakorlatnak megfelelően kell alkalmazni, de ezt legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása előtt kell megkezdeni.
- A sebet alaposan meg kell tisztítani, és a sebfelszínről el kell távolítani a felszínes keratinréteget vagy hólyagokat, mivel a keratin megakadályozza, hogy a NexoBrid közvetlenül érintkezzen a pörkkel, így nem tudja azt eltávolítani.
- Antibakteriális oldattal átitatott kötést kell 2 órán keresztül alkalmazni.
- A NexoBrid alkalmazása előtt el kell távolítani minden helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer csökkentheti a NexoBrid hatását azáltal, hogy csökkenti annak hatásosságát.
- A kezelendő területen kívül eső, néhány centiméteres sávra (valamilyen adagoló segítségével) steril, paraffinos kenőcsöt kell felvinni, így izolálva azt a területet, ahonnan el akarja távolítani a pörköt. A paraffinos réteg nem érintkezhet a kezelendő területtel, nehogy lefedje a pörköt, mivel így gátolná, hogy a kezelendő terület közvetlen érintkezésbe kerüljön a NexoBrid-del. A NexoBrid-del véletlenül érintkező, horzsolt bőr lehetséges irritációjának és a sebágy esetleges vérzésének megelőzése érdekében az akut sebtületeket (például szakított sebek vagy égési vagy marási sérülések elhalt területein végzett bemetszések) steril, zsíros kenőcsréteggel vagy zsíros kötszerrel (pl. vazelines gézlap) kell védeni.
- Steril, izotóniás, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot kell az égési sebre permetezni. A sebet a gyógyszer alkalmazása során nedvesen kell tartani.

### *A NexoBrid gél elkészítése (a por összekeverése a géllal)*

- A NexoBrid por és gél steril. A NexoBrid por géllal történő összekeverése során aseptikus technikát kell alkalmazni. Kesztyű és védőruházat, valamint szemvédő szemüveg és sebészeti maszk viselése szükséges.
- A NexoBrid port tartalmazó üveget az alumíniumkupak óvatos leválasztásával és a gumidugó eltávolításával kell kinyitni.
- A gélt tartalmazó tartály kinyitásakor meg kell győződni arról, hogy a garanciazár gyűrűje leválik a tartály kupakjáról. Ha a garanciazár már a felnyitás előtt levált a kupakról, akkor ki kell dobni a gélt tartalmazó tartályt, és egy másik, új gélt tartalmazó tartályt kell használni.
- A NexoBrid port ezután a gélt tartalmazó megfelelő tartályba kell áttenni.
- Alaposan össze kell keverni a NexoBrid port és a gélt, amíg homogén, világos sárgásbarna vagy világosbarna keveréket nem kapunk. Ehhez általában 1-2 percig kell keverni a NexoBrid port és a gélt.
- A NexoBrid gélt a betegágy mellett kell elkészíteni.

### *A NexoBrid alkalmazása*

- Nedvesítse be a kezelendő területet, spricceljen steril sóoldatot az adhezív védőgátként zsíros kenőccsel határolt területre.
- Az összekeverést követő 15 percen belül a NexoBrid-et helyileg, az égési seb felszínén, mintegy 1,5-3 milliméteres rétegvastagságban kell alkalmazni.

- A sebet olyan steril, okkluzív filmkötéssel kell ellátni, amely hozzátapad a fenti utasításoknak megfelelően felvitt, steril adhezív védőgátként alkalmazott anyaghoz (lásd a *A beteg és a sebfelszín előkészítése*). A NexoBrid gélnek teljesen ki kell töltenie az okkluzív kötést, és különösen ügyelni kell arra, hogy ne maradjon levegő az okkluzív kötés alatt. Az okkluzív kötés óvatos rányomása az adhezív védőgáttal való érintkezés területén biztosítja a tapadást az okkluzív film és a védőgát között, ezáltal elérhető, hogy a NexoBrid teljes mértékben a kezelt területen maradjon.
- A bekötözött sebet egy laza, vastag és puha kötéssel kell fedni, amelyet pólyával kell rögzíteni.
- A kötésnek 4 órán keresztül kell fent lennie.

#### *A NexoBrid eltávolítása*

- A NexoBrid eltávolítása fájdalmas eljárás, és megfelelő fájdalomcsillapítást és/vagy érzéstelenítést igényel. Prevenációs céllal, legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása előtt megfelelő fájdalomcsillapító gyógyszert kell alkalmazni.
- A NexoBrid-del történő kezelés megkezdése után 4 órával, aseptikus technika alkalmazásával az okkluzív kötést el kell távolítani.
- Egy steril, tompa szélű eszköz (pl. nyelvlapoc) segítségével el kell távolítani az adhezív védőgátat.
- Egy steril, tompa szélű eszköz segítségével a feloldódott pörköt le kell törölni a sebről.
- Először egy nagy, steril, száraz gézdarabbal vagy törlővel, majd egy steril, izotóniás 9 mg/ml-es (0,9%) sóoldattal átitatott steril gézzel vagy törlővel alaposan át kell törölni a sebet. Addig kell dörzsölni a kezelt területet, amíg pontszerű vérzésekkel tarkított rózsaszín felszín, vagy fehéres szövet nem lesz látható. A dörzsölés azokon a helyeken, ahol a pörk még megmaradt, nem fogja eltávolítani az odatapadt, fel nem oldott pörköt.
- További 2 órán át antibakteriális oldattal átitatott kötést kell alkalmazni.

#### *Sebkezelés a debridement után*

- A *debridement* által kezelt területet azonnal ideiglenes vagy végleges bőrpótlóval vagy kötéssel kell fedni, ezzel megelőzve a kiszáradást és/vagy az álpörkök és/vagy fertőzések kialakulását.
- A végleges vagy ideiglenes bőrpótlónak az enzimatis *debridement* által frissen kezelt területre történő felhelyezése előtt egy átitatott, úgynevezett „wet-to-dry” kötést kell a sebre helyezni.
- A graftok vagy az elsődleges kötés felhelyezése előtt a *debridement*-tel kezelt sebágyat meg kell tisztítani és pl. dörzsöléssel vagy kaparással fel kell frissíteni, így lehetővé téve, hogy a kötés megtapadjon.
- Azokat a sebeket, amelyek teljes vastagságú és mély égést szenvedett területek vannak, a NexoBrid alkalmazása után, amilyen hamar csak lehet autografttal kell ellátni. Alaposan megfontolandó a végleges bőrfedők (pl. autograftok) alkalmazása mély, részleges vastagságú sebekben is, röviddel a NexoBrid-del végzett *debridement* után.

#### A biztonságos kezelésre vonatkozó ajánlások

Minden egyes NexoBrid üveg, gél vagy feloldott gél kizárólag egyszer használható.

A bromelinnel kapcsolatban beszámoltak szennyezéshez vezető foglalkozási expozícióról. A szennyezés a bromelin por belégzése következtében léphetett fel. A bromelinre adott allergiás reakciók közé tartoznak az anaphylaxiás reakciók és más azonnali típusú reakciók, amelyek bronchospasmusban, angiooedemában, urticariában és nyálkahártya- illetve gyomor-bél rendszeri reakciókban nyilvánulnak meg. A NexoBrid por géllal történő elkeverésekor megfelelő kezelés szükséges, beleértve a kesztyű és védőruházat viselését, valamint a szemvédő szemüveg és a sebészeti maszk viselését. A port nem szabad belélegezni.

Kerülendő az anyag véletlen szembe jutását. Amennyiben a gyógyszer a szembe került, akkor az érintett szemet bő vízzel, legalább 15 perccel keresztül kell öblögetni. A bőrrel történt expozíció esetén a NexoBrid-et vízzel le kell mosni.

#### Ártalmatlanítás



Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### NexoBrid 5 g por és gél, gél készítéséhez bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a NexoBrid, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a NexoBrid alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a NexoBrid-et?
4. Lehetséges mellékhatások
6. Hogyan kell a NexoBrid-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a NexoBrid, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer a NexoBrid?

A NexoBrid olyan enzimkeveréket tartalmaz, amelynek neve „bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum”, és amely az ananászcszerje hajtásának kivonatából készül.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható a NexoBrid?

A NexoBrid felnőtt betegeknél, a bőr mély vagy részlegesen mély égési sebeiből, az égett szövetek eltávolítására szolgál.

A NexoBrid alkalmazása csökkentheti az égett szövetek sebészi eltávolításának szükségességét és kiterjedését (előfordulás és terület), és/vagy a bőrátültetés szükségességét.

#### 2. Tudnivalók a NexoBrid alkalmazása előtt

##### A NexoBrid-et tilos alkalmazni:

- ha allergiás a bromelinre,
- ha allergiás az ananászra,
- ha allergiás a papainra,
- ha allergiás a por vagy a gél (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A NexoBrid alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önnél szívbetegsége van;
- Önnél cukorbetegsége van;
- Önnél aktív peptikus gyomorfekélye van;

- Önnek érbetegsége (érelzáródással járó) van;
- Önnek implantátuma, pacemakere vagy vaszkuláris söntje van;
- Önnek vérzészavara van vagy véralvadásgátlót alkalmaz;
- az égési seb vegyi anyaggal vagy egyéb veszélyes anyaggal érintkezett;
- Önnek tüdőbetegsége van;
- a tüdeje füstbelégzés miatt károsodott vagy károsodhatott;
- allergiás a latexre, méhcsípésre, olívafa pollenjére. Ha így van, akkor a NexoBrid-del szembeni allergiás reakciók léphetnek fel Önnél;

Az allergiás reakciók okozhatnak például légzési nehézséget, bőrduzzanatot, csalánkiütést, egyéb bőrreakciókat, bőrpírt, alacsony vérnyomást, gyors szívverést és kellemetlen érzést a hasban, vagy ezek kombinációját. Ha ezen jelek vagy tünetek bármelyikét észleli, akkor haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvost vagy az ellátást nyújtó személyt.

Az allergiás reakciók súlyosak lehetnek, és orvosi kezelést igényelhetnek.

A bőrre került NexoBrid-et vízzel öblítse le. Ez azért fontos, mert ezáltal kevésbé valószínű, hogy Önnél allergiás reakció alakul ki a NexoBrid-re.

Az égett szövetek NexoBrid-del történő eltávolítása lázhoz, sebgyulladásához vagy sebfertőzéshez és esetleg általános fertőzéshez vezethet. Rendszeresen ellenőrizhetik Önnél ezeket a kórállapotokat. Ön a fertőzések megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszereket kaphat.

A NexoBrid csökkentheti a vére alvadási képességét, ami növeli a vérzés kockázatát. A NexoBrid elővigyázatossággal alkalmazandó, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a vérrögképződést (úgynevezett vérhígítók) vagy ha Önnek általános vérzési hajlama, gyomorfekélye, vérmérgezése vagy egyéb olyan kórállapota van, ami vérzést okozhat. A NexoBrid-del történt kezelés után kezelőorvosa ellenőrizheti a véralvadási paramétereit.

Kerülni kell, hogy a NexoBrid közvetlenül a szembe kerüljön. Ha a NexoBrid a szembe kerül, akkor bő vízzel, legalább 15 percig öblögesse.

A sebgyógyulási problémák megelőzésére a kezelt égési sebet amilyen hamar csak lehet, ideiglenes vagy végleges bőrpótlóval vagy kötéssel fogják fedni.

A NexoBrid alkalmazása nem javasolt vegyi égési sebek, elektromos égési sebek, lábon található égési sebek esetén diabéteszes vagy okkluzív érbetegségben szenvedő betegeknél, szennyezett sebek és olyan égési sebek esetén, amikor a NexoBrid idegen anyaggal (például. implantátum, szívritmusszabályzó és söntök) vagy nagy erekkel, a szemmel vagy egyéb fontos testrészrel kerülhet érintkezésbe.

### **Gyermekek és serdülők**

A NexoBrid nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

### **Egyéb gyógyszerek és a NexoBrid**

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Mivel a NexoBrid gátolhatja a véralvadást, kezelőorvosa elővigyázatos lesz, és figyelni fog a csökkent véralvadási képesség vagy vérzés jeleire, amikor olyan egyéb gyógyszert ír fel, amely befolyásolja a véralvadást.

Lehet, hogy a NexoBrid:

- növeli bizonyos gyógyszerek hatását, amelyeket a CYP2C8 és CYP2C9 nevű májenzim semlegesít. Ez azért lehetséges, mert a NexoBrid az égési sérülésből felszívódhat a véráramba. Ilyen gyógyszerek például:
  - amiodaron (a szívritmuszavarok bizonyos formáinak kezelésére alkalmazzák),
  - amodiakvin és klorokvin (malária és bizonyos gyulladásformák kezelésére alkalmazzák),
  - fluvasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák),

- pioglitazon, roziglitazon, repaglinid, tolbutamid és glipizid (a cukorbetegség kezelésére alkalmazzák),
- paklitaxel és szorafenib (a rák kezelésére alkalmazzák),
- toraszemid (a vizeletsugár áramlásának növelésére alkalmazzák),
- ibuprofén (lázcsillapításra, fájdalomcsillapítóként és bizonyos típusú gyulladások kezelésére alkalmazzák)
- lozartán (a magas vérnyomás betegség kezelésére alkalmazzák)
- celekoxib (bizonyos típusú gyulladások kezelésére alkalmazzák)
- warfarin (a véralvadás csökkentésére alkalmazzák) és
- fenitoin (az epilepszia kezelésére alkalmazzák).
- fokozza a fluorouracil vagy vinkrisztin nevű rákgyógyszerekre adott válaszreakcióját.
- nemkívánatos vérnyomáscsökkenést okoz, amennyiben Önt ACE-gátlónak nevezett gyógyszerekkel kezelik, amely gyógyszerek a magas vérnyomás betegség és egyéb kórállapotok kezelésére szolgálnak.
- fokozza az álmoságot, ha álmoságot okozó gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák. Ilyen gyógyszerek például az altatók, az úgynevezett nyugtatók, bizonyos fájdalomcsillapítók és az antidepresszánsok.
- a seben helyileg alkalmazott ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid csökkentheti a gyógyszer hatékonyságát.

Ha nem biztos abban, hogy a fent említett gyógyszerek közül valamelyiket szedi, akkor a NexoBrid alkalmazása előtt kérdezze meg a kezelőorvosát.

### **Terhesség és szoptatás**

A NexoBrid ellenjavallt terhesség alatt.

Elővigyázatosságból a NexoBrid alkalmazása utáni legalább 4 napig nem szabad szoptatnia.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a NexoBrid-et?**

A NexoBrid csak égési osztályokon dolgozó szakemberek által alkalmazandó. A gyógyszert közvetlenül a felhasználás előtt készítik el, majd egy orvos vagy más egészségügyi szakember fogja alkalmazni.

5 g NexoBrid port, 50 g gélben elkeverve, 1,5-3 milliméteres vastagságban kell alkalmazni a felnőtt beteg testfelszínének 2,5%-ának megfelelő területet érintő égési seben.

Négy órán keresztül kell hatni hagyni, majd el kell távolítani. Kétszer, illetve többször történő alkalmazása nem javasolt.

- A NexoBrid alkalmazása nem javasolt a teljes testfelszín 15%-át meghaladó méretű területen.

A NexoBrid gél elkészítésével kapcsolatos utasításokat a jelen tájékoztató végén, az orvosoknak, illetve egészségügyi szakembereknek szóló részben találja.

Az égési seben történő alkalmazás előtt a NexoBrid port gélben kell elkeverni. Az elkeverést követően 15 percen belül fel kell használni.

- A NexoBrid-et tiszta, hólyagmentes és nedves sebfelületen fogják alkalmazni.
- A NexoBrid alkalmazása előtt minden más gyógyszert (mint a ezüst-szulfadiazint vagy povidon-jodidot) el fognak távolítani a sebfelületről.

- A NexoBrid alkalmazása előtt, antibakteriális oldattal átitatott kötést fognak 2 órára a sebre helyezni.
- Legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása és eltávolítása előtt a fájdalom megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszereket fog kapni.
- A NexoBrid és az elhalt szövet sebről történő eltávolítása után, valamilyen antibiotikus oldattal átitatott kötést fognak további 2 órára a sebre helyezni.
- A port tartalmazó üveget, a gélt tartalmazó tartályt és az elkészített gélt csak egyetlen alkalommal lehet felhasználni.

#### **Ha az előírtnál több NexoBrid-et alkalmaztak**

Ha túl sok NexoBrid gélt alkalmaztak az égési seben, akkor a felesleges gélt le lehet törölni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, akkor haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvost vagy az ellátást nyújtó személyt.

Előfordulhatnak a NexoBrid-re adott allergiás reakciók, amelyek okozhatnak például légzési nehézséget, bőrduzzanatot, csalánkiütést, egyéb bőrreakciókat, bőrpirosodást, alacsony vérnyomást, gyors szívverést és rossz közérzetet/hányást/gyomorgörcsöket vagy ezek kombinációját.

#### **Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Láz

#### **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- Fájdalom (még akkori is, ha az égett szövet eltávolítása által okozott fájdalom megelőzésére vagy csillapítására gyógyszereket alkalmaznak)
- Az égési seb elfertőződése
- A sebbel kapcsolatos szövődmények, ideértve a sebszétnyílást, a seb kiszáradását és feltöredezését, az átültetett bőr nem megfelelő gyógyulását
- Nem súlyos allergiás reakciók, mint a bőrkiütés
- Gyors szívverés.

#### **Nem ismert** gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- Súlyos allergiás reakciók, ideértve az anafilaxiát.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### **5. Hogyan kell a NexoBrid-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üveg, tartály és a doboz címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a NexoBrid-et. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Azért, hogy a gél a tartály alján maradjon, a NexoBrid függőleges helyzetben, továbbá a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

A por és a gél összekeverése után a NexoBrid 15 percen belül felhasználandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a NexoBrid?**

- A hatóanyag (az üvegben lévő por) egy bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum: 5 g-ot tartalmaz injekciós üvegenként, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú bromelinben dúsított proteolitikus enzimkészítménynek felel meg.
- A további összetevők:
  - o por: ammóniumszulfát és ecetsav;
  - o gél: karbomer 980, vízmentes dinátrium-foszfát, nátriumhidroxid és injekcióhoz való víz.

### **Milyen a NexoBrid külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A NexoBrid gél készítésére szolgáló por és gél formájában (üvegben lévő por (5 g) és palackban lévő gél (50 g)), 1 darabos kiszerelésben kerül forgalomba (a csomagolás egy darab port tartalmazó injekciós üveget és egy géles üveget tartalmaz).

A por törtfehér vagy világos sárgásbarna színű, míg a gél tiszta és színtelen.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Németország  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

### **Gyártó**

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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

### Elkészítés és alkalmazás

Mikrobiológiai szempontból, valamint figyelembe véve, hogy a készítmény enzimatis aktivitása az összekeverés után folyamatosan csökken, a készre kevert gyógyszert az elkészítés után azonnal (15 percen belül) fel kell használni.

A NexoBrid-et tiszta, keratinmentes (a hólyagokat el kell távolítani) és nedves sebfelületen kell alkalmazni.

A seben helyileg alkalmazott gyógyszereket (úgy mint az ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid) el kell távolítani, és a sebet a NexoBrid alkalmazása előtt meg kell tisztítani.

#### *A beteg és a sebfelszín előkészítése*

- Nem javasolt a teljes testfelület 15%-ánál nagyobb sebfelszint kezelni a NexoBrid-del.
- Az enzimatis *debridement* fájdalmas eljárás, és megfelelő fájdalomcsillapítást és/vagy érzéstelenítést igényel. A fájdalomcsillapítást a kiterjedt kötéscserénél megszokott gyakorlatnak megfelelően kell alkalmazni, de ezt legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása előtt kell megkezdeni.
- A sebet alaposan meg kell tisztítani, és a sebfelszínről el kell távolítani a felszínes keratinréteget vagy hólyagokat, mivel a keratin megakadályozza, hogy a NexoBrid közvetlenül érintkezzen a pörkkel, így nem tudja azt eltávolítani.
- A antibakteriális oldattal átitatott kötést kell 2 órán keresztül alkalmazni.
- A NexoBrid alkalmazása előtt el kell távolítani minden helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer csökkentheti a NexoBrid hatását azáltal, hogy csökkenti annak hatásosságát.
- A kezelendő területen kívül eső, néhány centiméteres sávra (valamilyen adagoló segítségével) steril, paraffinos kenőcsöt kell felvinni, így izolálva azt a területet, ahonnan el akarja távolítani a pörköt. A paraffinos réteg nem érintkezhet a kezelendő területtel, nehogy lefedje a pörköt, mivel így gátolná, hogy a kezelendő terület közvetlen érintkezésbe kerüljön a NexoBrid-del. A NexoBrid-del véletlenül érintkező, horzsolásos bőr lehetséges irritációjának és a sebágy esetleges vérzésének megelőzése érdekében az akutan sebes területeket (például szakított sebek vagy égési vagy marási sérülések elhalt területein végzett bemetszések) steril, zsíros kenőcsréteggel vagy zsíros kötszerrel (pl. vazelines gézlap) kell védeni.
- Steril, izotóniás, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot kell az égési sebre permetezni. A sebet a gyógyszer alkalmazása során nedvesen kell tartani.

#### *A NexoBrid gél elkészítése (a por összekeverése a géllal)*

- A NexoBrid por és gél steril. A NexoBrid por géllal történő összekeverése során aszeptikus technikát kell alkalmazni. Kesztyű és védőruházat, valamint szemvédő szemüveg és sebészeti maszk viselése szükséges.
- A NexoBrid port tartalmazó üveget az alumíniumkupak óvatos leválasztásával és a gumidugó eltávolításával kell kinyitni.
- A gélt tartalmazó tartály kinyitásakor meg kell győződni arról, hogy a garanciazár gyűrűje leválik a tartály kupakjáról. Ha a garanciagyűrű már a felnyitás előtt levált a kupakról, akkor ki kell dobni a gélt tartalmazó tartályt, és egy másik, új gélt tartalmazó tartályt kell használni.
- A NexoBrid port ezután a gélt tartalmazó megfelelő tartályba kell áttenni.
- Alaposan össze kell keverni a NexoBrid port és a gélt, amíg homogén, világos sárgásbarna vagy világosbarna keveréket nem kapunk. Ehhez általában 1-2 percig kell keverni a NexoBrid port és a gélt.
- A NexoBrid gélt a betegágy mellett kell elkészíteni.

#### *A NexoBrid alkalmazása*

- Nedvesítse be a kezelendő területet, spricceljen steril sóoldatot az adhezív védőgátként zsíros kenőccsel határolt területre.
- Az összekeverést követő 15 percen belül a NexoBrid-et helyileg, az égési seb felszínén, mintegy 1,5-3 milliméteres rétegvastagságban kell alkalmazni.
- A sebet olyan steril, okkluzív filmkötéssel kell ellátni, amely hozzátapad a fenti utasításoknak megfelelően felvitt, steril adhezív védőgátként alkalmazott anyaghoz (lásd a *A beteg és a*

*sebfelszín előkészítése*). A NexoBrid gélnak teljesen ki kell töltenie az okkluzív kötést, és különösen ügyelni kell arra, hogy ne maradjon levegő az okkluzív kötés alatt. Az okkluzív kötés óvatos rányomása az adhezív védőgáttal való érintkezés területén biztosítja a tapadást az okkluzív film és a védőgát között, ezáltal elérhető, hogy a NexoBrid teljes mértékben a kezelt területen maradjon.

- A bekötözött sebet egy laza, vastag és puha kötéssel kell fedni, amelyet pólyával kell rögzíteni.
- A kötésnek 4 órán keresztül kell fent lennie.

#### *A NexoBrid eltávolítása*

- A NexoBrid eltávolítása fájdalmas eljárás, és megfelelő fájdalomcsillapítást és/vagy érzéstelenítést igényel. Prevenációs céllal legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása előtt megfelelő fájdalomcsillapító gyógyszert kell alkalmazni. A NexoBrid-del történő kezelés megkezdése után 4 órával, aszeptikus technika alkalmazásával az okkluzív kötést el kell távolítani.
- Egy steril, tompa szélű eszköz (pl. nyelvlapoc) segítségével el kell távolítani az adhezív védőgátat.
- Egy steril, tompa szélű eszköz segítségével a feloldódott pörköt le kell törölni a sebről.
- Először egy nagy, steril, száraz gézdarabbal vagy törlővel, majd egy steril, izotóniás 9 mg/ml-es (0,9%) sóoldattal átitatott steril gézzel vagy törlővel alaposan át kell törölni a sebet. Addig kell dörzsölni a kezelt területet, amíg pontszerű vérezésekkel tarkított rózsaszín felszín, vagy fehéres szövet nem lesz látható. A dörzsölés azokon a helyeken, ahol a pörk még megmaradt, nem fogja eltávolítani az odatapadt, fel nem oldott pörköt.
- További 2 órán át antibakteriális oldattal átitatott kötést kell alkalmazni.

#### *Sebkezelés a debridement után*

- A *debridement* által kezelt területet azonnal ideiglenes vagy végleges bőrpótlóval vagy kötéssel kell fedni, ezzel megelőzve a kiszáradást és/vagy az álpörkök és/vagy fertőzések kialakulását.
- A végleges vagy ideiglenes bőrpótlónak az enzimatis *debridement* által frissen kezelt területre történő felhelyezése előtt egy átitatott, úgynevezett „wet-to-dry” kötést kell a sebre helyezni.
- A graftok vagy az elsődleges kötés felhelyezése előtt a *debridement*-tel kezelt sebágyat meg kell tisztítani és pl. dörzsöléssel vagy kaparással fel kell frissíteni, így lehetővé téve, hogy a kötés megtapadjon.
- Azokat a sebeket, amelyek teljes vastagságú és mély égést szenvedett területek vannak, a NexoBrid alkalmazása után, amilyen hamar csak lehet autografttal kell ellátni. Alaposan megfontolandó a végleges bőrfedők (pl. autograftok) alkalmazása mély, részleges vastagságú sebekben is, röviddel a NexoBrid-del végzett *debridement* után.

#### A biztonságos kezelésre vonatkozó ajánlások

Minden egyes NexoBrid üveg, gél vagy feloldott gél csak egyetlen betegnél használható.

A bromelinnel kapcsolatban beszámoltak szenzitivizációhoz vezető foglalkozási expozícióról. A szenzitivizáció a bromelin por belégzése következtében léphetett fel. A bromelinre adott allergiás reakciók közé tartoznak az anaphylaxiás reakciók és más azonnali típusú reakciók, amelyek bronchospasmusban, angiooedémában, urticariában és nyálkahártya- illetve gyomor-bél rendszeri reakciókban nyilvánulnak meg. A NexoBrid por géllal történő elkeverésekor megfelelő kezelés szükséges, beleértve a kesztyű és védőruházat viselését, valamint a szemvédő szemüveg és a sebészeti maszk viselését. A port nem szabad belélegezni.

Kerülendő az anyag véletlen szembe jutását. Amennyiben a gyógyszer a szembe került, akkor az érintett szemet bő vízzel, legalább 15 percen keresztül kell öblögetni. A bőrrel történt expozíció esetén a NexoBrid-et vízzel le kell mosni.

#### Ártalmatlanítás



Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.