

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

Egy injekciós üveg 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).

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

A NexoBrid-et kizárólag képzett egészségügyi szakembereknek, égésekre specializálódott centrumokban szabad alkalmaznia.

Adagolás

2 g NexoBrid por, 20 g gélben, 100 cm²-es felszínű égési seben alkalmazandó.

A NexoBrid nem alkalmazható a teljes testfelszín (TTF) 15%-ánál nagyobb területen (lásd még 4.4 pont, Coagulopathia).

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

Egy második és további alkalmazás nem javasolt.

Speciális populációk

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Idős betegek

A NexoBrid-del az idős (65 év feletti) betegek esetén szerzett tapasztalat korlátozott. Az előny-kockázat értékelésénél figyelembe kell venni az idősebbeknél egyidejűleg fennálló betegségek nagyobb gyakoriságát, illetve az egyéb gyógyszeres kezeléseket. Nem szükséges az adag módosítása.

Gyermekek és serdülők

A NexoBrid 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.

A NexoBrid 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem alkalmazható.

Az alkalmazás módja

Külsőleges alkalmazás.

Használat előtt a port a géllal összekeverve homogén gélt kell készíteni.

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 NexoBrid gél elkészítésével kapcsolatos utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A beteg és a sebfelszín előkészítése

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

- A fájdalomcsillapítást a kiterjedt kötőscsereknél 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 NexoBrid közvetlenül érintkezzen a pörkkel, így nem tudja azt eltávolítani.
- Valamilyen antibakteriális oldattal átitatott kötést kell 2 órán keresztül alkalmazni.
- A NexoBrid alkalmazása előtt minden, helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert el kell távolítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer gátolhatja 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 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 NexoBrid alkalmazása

- Az összekeverést követő 15 percen belül a NexoBrid-et 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 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

- Prevenációs céllal 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 műszer (pl. nyelvlapoc) segítségével el kell távolítani az adhezív védőgátat.
- Egy steril, tompa szélű műszer segítségével a feloldódott pörköt le kell törölni a sebről.
- Először egy nagy, steril, száraz gézdarabbal vagy törülkövel, majd egy steril, izotóniás, 9 mg/ml-es (0,9%) sóoldattal átitatott steril gézzel vagy törülkövel 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 keresztül valamilyen 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, amelyeken 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.
Lásd 4.4 pont.

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

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

A bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum szisztémásan felszívódik az égési sebek területéről (lásd 5.2 pont).

A NexoBrid 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.

Alkalmazása cardiopulmonalis és tüdőbetegségben szenvedő betegeknél

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

A NexoBrid alkalmazása során az égési seb megfelelő kezelésére vonatkozó általános irányelveket be kell tartani. Ide tartozik a megfelelő sebfedés biztosítása az expozíciónak kitett szövetek számára.

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

A NexoBrid alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat:

- gáttáji vagy genitális égési sebek esetén.
- elektromos égési sebek esetén.

A NexoBrid-et az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. A szemet az arc égési sérüléseinek kezelése során adhezív barrier petróleum kenőcs alkalmazásával gondosan óvni kell.

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) a NexoBrid egyszerre nem alkalmazható a teljes testfelszín (TTF) 15%-ánál nagyobb területen.

A sebszövődmények megelőzése

A NexoBrid-del kapcsolatos 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 jelentősen elhúzódott a sebzáródás, amely a sebszövődmények fokozott kockázatával társult. Ezért a teljes vastagságú és mély égést elszenvedett területekkel rendelkező sebeket a NexoBrid alkalmazása után, amilyen hamar csak lehet autograftal kell ellátni (a vizsgálat eredményeivel kapcsolatban lásd az 5.1 pontot). Alaposan megfontolandó a végleges bőrfedők (pl. autograftok) alkalmazása mély, részleges vastagságú sebekben is, rövidebbel a NexoBrid-del végzett *debridement* után. Lásd még 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.

Szemvédelem

A szemmel való közvetlen érintkezés kerülendő. Amennyiben fennáll a gyógyszer szembe kerülésének kockázata, akkor a beteg szemét zsíros szemészeti kenőccsel kell védeni.

Amennyiben a gyógyszer a szembe került, akkor az érintett szemet bő vízzel, legalább 15 percen keresztül kell öblögetni.

Túlérzékenységi reakciók, bőrexpozíció

NexoBrid-del történő *debridement*-en átesett betegeknel súlyos allergiás reakciókról, köztük anaphylaxiáról is (olyan manifesztációkkal, mint például a bőrkiütés, erythema, hypotonia, tachycardia) beszámoltak.

Az irodalomban beszámoltak a bromelinre adott allergiás reakciókról (ideértve az anaphylaxiás reakciókat és más, azonnali típusú reakciókat is, amelyek bronchospasmusban, angiooedemában, urticariában és nyálkahártya- illetve gyomor-, bélrendszeri reakciókban nyilvánulnak meg). Ezenfelül késői típusú allergiás bőrreakcióról (cheilitis) számoltak be, hosszú távú bőrexpozíciót (szájvíz) követően, illetve olyan szenzitizációról számoltak be, amely gyaníthatóan orális, valamint ismétlődő, foglalkozás körében elszenvedett légúti expozíció követően alakult ki.

A NexoBrid (mint fehérjekészítmény) szenzitizáló potenciálját figyelembe kell venni, ha a beteget egy későbbi időpontban bromelint tartalmazó készítménnyel kezelik. A NexoBrid alkalmazása egy későbbi égési sérülés esetén nem javasolt.

Bőrexpozíció esetén a NexoBrid-et vízzel le kell mosni, ezáltal csökken a bőrszenzitizáció valószínűsége (lásd 6.6 pont).

Kereszt-szenzitivitás

Az irodalomban a bromelin és a papain, valamint a latexfehérjék (latex-gyümölcs szindrómaként ismert), méhmembrán és az olívafa pollenje közötti kereszt-szenzitivitásról számoltak be.

Coagulopathia

Nem ismert, hogy a NexoBrid alkalmazásának van-e bármilyen klinikailag releváns hatása a véralvadásra.

A bromelin orális alkalmazását követő lehetséges hatásként az irodalomban megnövekedett szívfrekvenciáról (ideértve a tachycardiát), a thrombocytá-aggregáció valamint a plazma fibrinogénszintjének csökkenéséről, továbbá a parciális tromboplastin és a protrombin idő mérsékelt megnyúlásáról számoltak be. *In vitro* és állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a bromelin elősegítheti a fibrinolízist. A NexoBrid klinikai fejlesztése során nem volt jele megnövekedett vérzési hajlamnak vagy a *debridement* helyén fellépő vérzésnek.

A NexoBrid elővigyázatosan alkalmazandó véralvadási zavarban szenvedő, alacsony vérlemezkeszámmal, illetve valamilyen más okból - pl. pepticus fekély vagy sepsis - fokozott vérzési kockázattal rendelkező betegek esetében.

A betegeknel figyelni kell a véralvadási zavarok esetleges jeleit.

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 NexoBrid-del kezelt betegeknel az alábbiakat kell figyelemmel kísérni:

- A testhőmérséklet emelkedése.
- Helyi és szisztémás gyulladáshoz és fertőzéshez vezető 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 NexoBrid alkalmazása előtt minden, helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert el kell távolítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer gátolhatja a NexoBrid hatását azáltal, hogy csökkenti annak hatásosságát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a NexoBriddel.

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.

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

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

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

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

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

A NexoBrid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a NexoBrid embrionális/fötális fejlődésre kifejtett potenciális zavaró hatásának helyes megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

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

Szoptatás

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

Termékenység

A NexoBrid 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 NexoBrid alkalmazásával kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások a helyi fájdalom és az átmeneti lázas állapot/hyperthermia volt. Ha a NexoBrid-et olyan kezelés részeként alkalmazták, amely magában foglalta az égési sérült betegek kiterjedt kötéscseréjénél rutinszerűen alkalmazott és javasolt, megelőző fájdalomcsillapítást, valamint a kezelt terület antibiotikus beáztatását is a NexoBrid alkalmazása előtt, illetve után (lásd 4.2 pont), akkor helyi fájdalomról a betegek 3,6%-ánál, míg lázas állapotról/hyperthermiáról a betegek 19,1%-ánál számoltak be. A fájdalom és lázas állapot/hyperthermia gyakorisága nagyobb volt a fenti megelőző intézkedések alkalmazása nélkül (lásd alább).

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 rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

Csillag (*) jelöli az egyes mellékhatásoknál azt, ha az érintett mellékhatással kapcsolatban további információ található a mellékhatások felsorolása alatt.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Gyakori: Sebfertőzés

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: Sebbel kapcsolatos szövődmény*

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: Lázas állapot/hyperthermia*

Gyakori: Helyi fájdalom*

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: Súlyos allergiás reakció, beleértve az anaphylaxist is

Egyes mellékhatások leírása

Lázas állapot/hyperthermia

A kezelési területen a NexoBrid használata előtt és után antibakteriális beáztatást (lásd 4.2 pont) rutinszerűen alkalmazó vizsgálatok során lázas állapotról vagy hyperthermiáról a NexoBrid-del kezelt betegek 19,1%-ánál számoltak be, míg a hagyományos ellátást kapó, kontroll-betegek 15,8%-ánál

jelentettek ilyen. A NexoBrid-csoportban az ilyen eseményeket a betegek 9,1%-ánál enyhének, 9,1%-ánál közepesen súlyosnak, míg 0%-ánál súlyosnak minősítették.

Az antibakteriális beáztatás nélküli vizsgálatokban lázas állapotról vagy hyperthermiáról számoltak be a NexoBrid-del kezelt csoport betegeinek 35,6%-ánál, míg a kontrollbetegek 18,6%-ánál. A NexoBrid csoportban az ilyen eseményeket a betegek 30,0%-ánál enyhének, 5,6%-ánál középsúlyosnak, míg 1,1%-ánál súlyosnak minősítették.

Fájdalom

Azokban a vizsgálatokban, amikor a NexoBrid-del végzett kezelés magában foglalta az égési sérült betegek kiterjedt kötőszöveténél rutinszerűen alkalmazott megelőző fájdalomcsillapítást is (lásd 4.2 pont), helyi fájdalomról a NexoBrid-del kezelt betegek 3,6%-ánál számoltak be, míg a hagyományos ellátást kapó, kontrollbetegek 4,0%-ánál jelentettek ilyen. A NexoBrid csoportban az ilyen eseményeket a betegek 0,9%-ánál enyhének, 0,9%-ánál középsúlyosnak, míg 1,8%-ánál súlyosnak minősítették.

Azon vizsgálatok során, amelyekben a NexoBrid-del kezelt betegeknél a fájdalomcsillapítást igény szerint alkalmazták, helyi fájdalomról a NexoBrid-del kezelt betegek 23,3%-ánál, míg a kontrollbetegek 11,4%-ánál számoltak be. A NexoBrid csoportban az ilyen eseményeket a betegek 6,7%-ánál enyhének, 7,8%-ánál középsúlyosnak, míg 8,9%-ánál súlyosnak minősítették.

Sebvel kapcsolatos szövődmények

A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban különféle sebvel kapcsolatos szövődményekről gyakrabban számoltak be a NexoBrid-del kezelt csoportnál, mint a vizsgálohelyen hagyományosnak minősülő kezelést kapott csoportnál. Ezen események közé tartozott: a seb mélyülése vagy kiszáradása (decompositio) a NexoBrid-del kezelt 5 betegnél (2,4%) és 0 hagyományosan kezeltnél, valamint (részleges) graftélteltenség a NexoBrid-del kezelt 6 betegnél (2,9%) és 2 (1,6%) hagyományosan kezeltnél (lásd 4.4 pont).

Általános fertőzések

A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok során általános fertőzésekről (nem sebvel kapcsolatos, pl. húgyúti és vírusfertőzésekről) nagyobb gyakorisággal számoltak be a NexoBrid csoportban, (0,147 esemény betegenként) mint a hagyományos kezelésben részesített csoportban (0,079 esemény betegenként).

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.

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 minden grammja 0,16 g-ot tartalmazott), 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 minden grammja 0,09 g-ot tartalmazott), 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.

A bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum egy sebtisztításhoz (*debridement*) használt anyag, amelyet mély, részleges és teljes vastagságú égések esetén helyileg alkalmaznak a pörk eltávolítására.

Hatásmechanizmus

A NexoBrid-ben 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

A klinikai fejlesztés során összesen 362 beteget kezeltek bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátummal.

A NexoBrid embereknél tapasztalható hatásosságát a hagyományos kezeléssel hasonlították össze egy randomizált, több vizsgálóhelyen végzett, nemzetközi, nyílt, megerősítő, III. fázisú vizsgálat során, amelybe mély részleges és/vagy teljes vastagságú, a teljes testfelszín 5-30%-át érintő termikus égési sebbel rendelkező, fekvőbetegeket vontak be, akiknél az összes megégett terület nem haladta meg a teljes testfelszín 30%-át.

A NexoBrid-et (2 g/100 cm², amely 0,02 g/cm²-nek felel meg) a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően alkalmazták.

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 autólíziséhez.

A NexoBrid-del 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 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.

Ez a végpont 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.

	NexoBrid	Hagyományos kezelés	p-érték
Mély, részleges vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges			
Sebek száma	106	88	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	15,1%	62,5%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrasión átesett sebfelszín %-os aránya ¹ (középérték ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Mély, részleges vastagságú, autograft transzplantált sebek*			
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
Mély, részleges és/vagy teljes vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges			
Sebek száma	163	170	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	24,5%	70,0%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrasión átesett sebfelszín %-os aránya ¹ (középérték ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
A teljes sebzáródásig eltelt idő (az ICF** óta eltelt idő)			
Betegszám ²	70	78	
Az utolsó seb záródásáig eltelt napok száma (középérték ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
A sikeres pörkeltávolításig eltelt idő			
Betegszám	67	73	
A sérülés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
A beleegyezés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Azon betegek, akiknél nem számoltak be sikeres a pörkeltávolításról	7	8	

¹ Ha több ülésben végezték a műtétet, akkor az első alkalommal mérték.

² 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 alábbi táblázat a kevert típusú sebekkel kapott eredményeket mutatja. A kevert típusú sebek esetén az összehasonlítást körültekintően kell értékelni, mivel az nem teljesen randomizált csoportokon

alapul, és a NexoBrid-del kezelt, kevert típusú sebek általában véve nagyobbak voltak és nagyobb volt a teljes vastagságban érintett terület is.

Kevert típusú sebek (részleges és teljes vastagságú területtel), amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges

	NexoBrid (Sebek száma)	Hagyományos kezelés (Sebek száma)
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
a kimetszett vagy dermabrasión átesett sebfelszín %-os aránya	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Kevert típusú sebek (részleges és teljes vastagságú területek), amelyeket autograft transzplantáltak

	NexoBrid (Sebek száma)	Hagyományos kezelés (Sebek száma)
Az összes kevert típusú égés kiindulási jellemzői	48 seb	60 seb
Méret: átlagos % TTF	7,43	6,33
Mélység:		
Felszínes (% TTF)	0,67	0,92
Mély, részleges vastagságú (% TTF)	3,85	3,13
Teljes vastagságú (% TTF)	2,90	2,29
Az autograft transzplantáció incidenciája	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
Az autograft transzplantált sebfelszín %-os aránya	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Az alábbi táblázat a debridement-től a teljes sebzáródásig eltelt idő látható.*

Sebtípus	NexoBrid	Hagyományos kezelés
	Napok száma (középérték ± SD) (sebek száma)	Napok száma (középérték ± SD) (sebek száma)
Minden seb (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Nem autograft transzplantált sebek (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Autograft transzplantált sebek (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Mély, részleges vastagságú sebek	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Teljes vastagságú sebek	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Kevert típusú sebek (mély, részleges és teljes vastagságú)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)

Nem autograft transzplantált, kevert típusú sebek	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Autograft transzplantált, kevert típusú sebek	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Az összehasonlítást elővigyázatosan kell értékelni, mivel az nem teljesen randomizált csoportokon alapul.

¹ ITT (kezelésbe bevont populáció): az összes randomizált beteg

A teljes sebzáródásig eltelt idő főleg az orvos által alkalmazott sebkezelési stratégiától függ, ahol is a dermisszel rendelkező sebterületek esetén a graft transzplantáció minimalizálására és a spontán epithelialisatio lehetővé tételére tett kísérlet növelheti az első autograft transzplantációig eltelt időt (autograft transzplantációig eltelt idő a NexoBrid esetén 14,7 nap, szemben a hagyományos kezelés 5,9 napos értékével), és így elnyújthatja a teljes sebzáródást.

Gyermekek és serdülők

Alább kerülnek összefoglalásra azok a hatásossági adatok, amelyek ebből a vizsgálatból, a gyermekekkel és serdülőkkel végzett alcsoportelemzésből származnak. A rendelkezésre álló adatok korlátozottak, és a NexoBrid nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

	NexoBrid	Hagyományos kezelés	p-érték
Mély, részleges vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges			
Sebek száma	23	22	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	21,7%	68,2%	0,0017
a kimetszett vagy dermabrasión átesett sebfelszín %-os aránya ¹ (középérték ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Mély, részleges vastagságú, autograft transzplantált sebek*			
Sebek száma	23	22	
az autograft transzplantált sebek %-os aránya	21,7%	31,8%	0,4447
az autograft transzplantált sebfelszín %-os aránya (középérték ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Mély, részleges és/vagy teljes vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges			
Sebek száma	29	41	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	20,7%	78%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrasión átesett sebfelszín %-os aránya ¹ (középérték ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
A teljes sebzáródásig eltelt idő (az ICF** óta eltelt idő)			
Betegszám ²	14	15	
Az utolsó seb záródásáig eltelt napok száma (középérték ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
A sikeres pörkeltávolításig eltelt idő			
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	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001

napok száma (közéérték \pm SD)			
Azon betegek, akiknél nem számoltak be sikeres a pörkeltávolításról	0	1	

¹ Ha több ülésben végezték a műtétet, akkor az első alkalommal mérték.

² 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 a NexoBrid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a külső testfelszín égési sebeinek kezelésének vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A NexoBrid-ben lévő bromelinnek égési sebből történő szisztémás felszívódásának mértékét, továbbá a bromelin C_{max} -, T_{max} -, AUC- és $t_{1/2}$ -értékét 16 égési sérült betegnél vizsgálták, akiknek részleges vastagságú (közepes és mély dermális) termikus égési sebeik voltak. A kezelt sebfelületek a TTF átlagosan 10%-át tették ki. Az égési sebek 60%-a részleges és/vagy teljes vastagságú volt. A NexoBrid-et egyszer 2 g NexoBrid por/20 g gél/100 cm² bőrfelület adagban alkalmazták az égési seben.

A NexoBrid szérumkoncentrációját egy módosított szendvics elektro-kemilumineszcens (ECL) immunpróbával határozták meg.

Az alkalmazott teljes dózis tartománya 5-30 g-nyi, NexoBrid-ből származó bromelinben dúsított protelitikus enzimkoncentrátumnak felelt meg. Határozottan nagyobb szisztémás felszívódásra utaló jeleket észleltek 4 betegnél, akik 5, 9, 12 illetve 17 g-os adagot kaptak.

A C_{max} -érték a 15 beteges csoportra vonatkozóan 6020 ± 5020 ng/ml-nek (közéérték \pm SD) adódott, 888-15 700 ng/ml-es értéktartomány mellett. A nagyobb szisztémás felszívódást mutató 4 beteg esetén az adagra normalizált C_{max} -érték 788-900 ng/ml per gramm NexoBrid-nek adódott. A többi betegnél az adagra normalizált C_{max} -érték 141-523 ng/ml per gramm NexoBrid volt.

Figyelembe véve, hogy a farmakokinetikát csak túlnyomóan felszínes égési sérülésben szenvedő olyan betegeknél vizsgálták, akik a maximális adag felét kapták, előfordulhat 40 μ g/ml-es C_{max} -érték olyan embereknél, akiknél az engedélyezett körülmények között alkalmaznak NexoBrid-et.

A 15 betegből álló csoport esetén a nulla időponttól az alkalmazás utáni 48. óráig ($AUC_{utolsó}$) észlelt AUC-érték $43\,400 \pm 46\,100$ ngh/ml (közéérték \pm SD) volt, 4560-167 000 ngh/ml-es szélsőértékekkel. A nagyobb szisztémás felszívódást mutató betegek esetében az adagra normalizált AUC_{last} -érték 4500-9820 ngh/ml per gramm NexoBrid-nek adódott. A többi betegnél az adagra normalizált AUC_{last} -érték 887-3930 ngh/ml per gramm NexoBrid volt.

A C_{max} - és AUC_{last} -eredmények azt jelzik, hogy a szisztémás felszívódás az alkalmazott NexoBrid adagjától (a kezelt sebfelülettel arányos) és a betegre jellemző egyéb tényezőktől is függ.

Tizenöt beteg közül 10-nél a T_{max} -érték 2 óra, továbbá 5 betegnél 4 óra volt.

Eloszlás

Egy irodalmi közlemény szerint, a plazmában a bromelin körülbelül 50%-a a humán plazmában lévő antiproteinázokhoz, az α_2 -makroglobulinhoz és α_1 -antikimotripiszinhez kötődik.

Elimináció

A terminális felezési idő $11,7 \pm 3,5$ óra (közéérték \pm SD) volt (amelyet a 12 beteg esetén az alkalmazás utáni 16-48 órás időintervallum adatai alapján állapították meg), 8,5-19,9 órás szélsőértékekkel.

Gyermekek és serdülők

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A NexoBrid jól tolerálható volt, amennyiben ép törpemalac bőrön alkalmazták, de súlyos irritációt és fájdalmat okozott, ha sérült (horzolt) 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-főtális fejlődési vizsgálatok során, az intravénásan alkalmazott NexoBrid-del kapcsolatban nem igazolódott 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 NexoBrid-et 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

NexoBrid por

Ammóniumsulfát

Ecetsav

Gél

Karbomer 980

Vízmentes dinátrium-foszfát

Nátriumhidroxid

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A seben helyileg alkalmazott gyógyszereket (úgy mint az ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid) el kell távolítani, és a NexoBrid alkalmazása előtt a sebet meg kell tisztítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer azáltal gátolhatja a NexoBrid hatását, hogy csökkenti annak hatásosságát.

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

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 kiserelése

A NexoBrid az alábbi kiserelésekben 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 kiserelés.

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

A bromelinnel kapcsolatban beszámoltak szenzitizációhoz vezető foglalkozási expozícióról. A szenzitizáció 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. Erre ügyelni kell a NexoBrid por géllal történő elkeverésekor. A port nem szabad belélegezni. Lásd még 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 NexoBrid-et vízzel le kell mosni.

A NexoBrid gél elkészítése (a por összekeverése a géllal)

- A NexoBrid por és gél steril. A por géllal történő összekeverése során aszeptikus 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 dobnni 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
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Németország

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: 2017. november 10

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

Egy injekciós üveg 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).

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

A NexoBrid-et kizárólag képzett egészségügyi szakembereknek, égésekre specializálódott centrumokban szabad alkalmaznia.

Adagolás

5 g NexoBrid por, 50 g gélben, 250 cm²-es felszínű égési seben alkalmazandó.

A NexoBrid nem alkalmazható a teljes testfelszín (TTF) 15%-ánál nagyobb területen (lásd még 4.4 pont, Coagulopathia).

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

Egy második és további alkalmazás nem javasolt.

Speciális populációk

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Idős betegek

A NexoBrid-del az idős (65 év feletti) betegek esetén szerzett tapasztalat korlátozott. Az előny-kockázat értékelésénél figyelembe kell venni az idősebbeknél egyidejűleg fennálló betegségek nagyobb gyakoriságát, illetve az egyéb gyógyszeres kezeléseket. Nem szükséges az adag módosítása.

Gyermekek és serdülők

A NexoBrid 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.

A NexoBrid 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Az alkalmazás módja

Külsőleges alkalmazás.

Használat előtt a port a géllal összekeverve homogén gélt kell készíteni.

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 NexoBrid gél elkészítésével kapcsolatos utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A beteg és a sebfelszín előkészítése

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

- A fájdalomcsillapítást a kiterjedt kötőscsereknél 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 NexoBrid közvetlenül érintkezzen a pörkkel, így nem tudja azt eltávolítani.
- Valamilyen antibakteriális oldattal átitatott kötést kell 2 órán keresztül alkalmazni.
- A NexoBrid alkalmazása előtt minden, helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert el kell távolítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer gátolhatja 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 escharotómiás 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 NexoBrid alkalmazása

- Az összekeverést követő 15 percen belül a NexoBrid-et 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 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

- Prevenációs céllal 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 műszer (pl. nyelvlapoc) segítségével el kell távolítani az adhezív védőgátat.
- Egy steril, tompa szélű műszer 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 keresztül valamilyen 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, amelyeken 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.
Lásd 4.4 pont.

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

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

A bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum szisztémásan felszívódik az égési sebek területéről (lásd 5.2 pont).

A NexoBrid 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.

Alkalmazása cardiopulmonalis és tüdőbetegségben szenvedő betegeknél

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

A NexoBrid alkalmazása során az égési seb megfelelő kezelésére vonatkozó általános irányelveket be kell tartani. Ide tartozik a megfelelő sebfedés biztosítása az expozíciónak kitett szövetek számára.

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

A NexoBrid alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat:

- gáttáji vagy genitális égési sebek esetén.
- elektromos égési sebek esetén.

A NexoBrid-et az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. A szemet az arc égési sérüléseinek kezelése során gondosan óvni kell adhezív barrier petróleum kenőcs alkalmazásával..

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) a NexoBrid egyszerre nem alkalmazható a teljes testfelszín (TTF) 15%-ánál nagyobb területen.

A sebszövődmények megelőzése

A NexoBrid-del kapcsolatos 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 jelentősen elhúzódott a sebzáródás, amely a sebszövődmények fokozott kockázatával társult. Ezért a teljes vastagságú és mély égést elszenvedett területekkel rendelkező sebeket a NexoBrid alkalmazása után, amilyen hamar csak lehet autografttal kell ellátni (a vizsgálat eredményeivel kapcsolatban lásd az 5.1 pontot). Alaposan megfontolandó a végleges bőrfedők (pl. autograftok) alkalmazása mély, részleges vastagságú sebekben is, rövidebbel a NexoBrid-del végzett *debridement* után. Lásd még 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.

Szemvédelem

A szemmel való közvetlen érintkezés kerülendő. Amennyiben fennáll a gyógyszer szembe kerülésének kockázata, akkor a beteg szemét zsíros szemészeti kenőccsel kell védeni. Amennyiben a gyógyszer a szembe került, akkor az érintett szemet bő vízzel, legalább 15 percen keresztül kell öblögetni.

Túlérzékenységi reakciók, bőrexpozíció

NexoBrid-del történő sebtisztításon átesett betegeknél súlyos allergiás reakciókat, beleértve az anaphylaxist (bőrkiütés, erythema, hypotonia, tachycardia megnyilvánulásaként), jelentettek. Az irodalomban beszámoltak a bromelinre adott allergiás reakciókról (ideértve az anaphylaxiás reakciókat és más, azonnali típusú reakciókat is, amelyek bronchospasmusban, angiooedemában, urticariában és nyálkahártya- illetve gyomor-, bélrendszeri reakciókban nyilvánulnak meg). Ezenfelül késői típusú allergiás bőrreakcióról (cheilitis) számoltak be, hosszú távú bőrexpozíciót (szájvíz) követően, illetve olyan szenzitizációról számoltak be, amely gyaníthatóan orális, valamint ismétlődő, foglalkozás körében elszenvedett légúti expozíció követően alakult ki.

A NexoBrid (mint fehérjekészítmény) szenzitizáló potenciálját figyelembe kell venni, ha a beteget egy későbbi időpontban bromelint tartalmazó készítménnyel kezelik. A NexoBrid alkalmazása egy későbbi égési sérülés esetén nem javasolt.

Bőrexpozíció esetén a NexoBrid-et vízzel le kell mosni, ezáltal csökken a bőrszenzitizáció valószínűsége (lásd 6.6 pont).

Kereszt-szenzitivitás

Az irodalomban a bromelin és a papain, valamint a latexfehérjék (latex-gyümölcs szindrómaként ismert), méhméreg és az olíva pollenje közötti kereszt-szenzitivitásról számoltak be.

Coagulopathia

Nem ismert, hogy a NexoBrid alkalmazásának van-e bármilyen klinikailag releváns hatása a véralvadásra.

A bromelin orális alkalmazását követő lehetséges hatásként az irodalomban megnövekedett szívfrekvenciáról (ideértve a tachycardiát), 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 NexoBrid klinikai fejlesztése során nem volt jele megnövekedett vérzési hajlamnak vagy a *debridement* helyén fellépő vérzésnek.

A NexoBrid elővigyázatosan alkalmazandó véralvadási zavarban szenvedő, alacsony vérlemezkeszámmal, illetve valamilyen más okból - pl. pepticus fekély vagy sepsis - fokozott vérzési kockázattal rendelkező betegek esetében.

A betegeknél figyelni kell a véralvadási zavarok esetleges jeleit.

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 NexoBrid-del 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 NexoBrid alkalmazása előtt minden, helyileg alkalmazott antibakteriális gyógyszert el kell távolítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer gátolhatja a NexoBrid hatását azáltal, hogy csökkenti annak hatásosságát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a NexoBrid-del.

A bromelin orális 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.

Ha felszívódik, a NexoBrid a citokróm P-450 2C8 (CYP2C8) és P-450 2C9 (CYP2C9) inhibitora. Ezt figyelembe kell venni, ha a NexoBrid-et 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, glicipizidet, lozartánt, celecoxibet, warfarint és fenitoint) kapnak.

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

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

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

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

A NexoBrid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a NexoBrid embrionális/fötális fejlődésre kifejtett potenciális zavaró hatásának helyes megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

Mivel a NexoBrid biztonságos alkalmazását terhességben még nem igazolták, ezért a NexoBrid 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 NexoBrid 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 NexoBrid alkalmazásával kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások a helyi fájdalom és az átmeneti lázas állapot/hyperthermia volt. Ha a NexoBrid-et olyan kezelés részeként alkalmazták, amely magában foglalta az égési sérült betegek kiterjedt kötéscseréjénél rutinszerűen alkalmazott és javasolt, megelőző fájdalomcsillapítást, valamint a kezelt terület antibiotikus beáztatását is a NexoBrid alkalmazása előtt, illetve után (lásd 4.2 pont), akkor helyi fájdalomról a betegek 3,6%-ánál, míg lázas állapotról/hyperthermiáról a betegek 19,1%-ánál számoltak be. A fájdalom és lázas állapot/hyperthermia gyakorisága nagyobb volt a fenti megelőző intézkedések alkalmazása nélkül (lásd alább).

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 rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

Csillag (*) jelöli az egyes mellékhatásoknál azt, ha az érintett mellékhatással kapcsolatban további információ található a mellékhatások felsorolása alatt.

Fertőző betegségek és parazita fertőzések

Gyakori: Sebfertőzés

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: Sebbel kapcsolatos szövődmény*

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: Lázas állapot/hyperthermia*

Gyakori: Helyi fájdalom*

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: Súlyos allergies reakció, beleértve az anaphylaxist

Egyes mellékhatások leírása

Lázas állapot/hyperthermia

A kezelési területen a NexoBrid használata előtt és után antibakteriális beáztatást (lásd 4.2 pont) rutinszerűen alkalmazó vizsgálatok során lázas állapotról vagy hyperthermiáról a NexoBrid-del kezelt betegek 19,1%-ánál számoltak be, míg a hagyományos ellátást kapó, kontroll-betegek 15,8%-ánál jelentettek ilyen. A NexoBrid-csoportban az ilyen eseményeket a betegek 9,1%-ánál enyhének, 9,1%-ánál közepesen súlyosnak, míg 0%-ánál súlyosnak minősítették.

Az antibakteriális beáztatás nélküli vizsgálatokban lázas állapotról vagy hyperthermiáról számoltak be a NexoBrid-del kezelt csoport betegeinek 35,6%-ánál, míg a kontrollbetegek 18,6%-ánál. A NexoBrid

csoportban az ilyen eseményeket a betegek 30,0%-ánál enyhének, 5,6%-ánál közép súlyosnak, míg 1,1%-ánál súlyosnak minősítették.

Fájdalom

Azokban a vizsgálatokban, amikor a NexoBrid-del végzett kezelés magában foglalta az égési sérült betegek kiterjedt kötőszöveténél rutinszerűen alkalmazott megelőző fájdalomcsillapítást is (lásd 4.2 pont), helyi fájdalomról a NexoBrid-del kezelt betegek 3,6%-ánál számoltak be, míg a hagyományos ellátást kapó, kontrollbetegek 4,0%-ánál jelentettek ilyet. A NexoBrid csoportban az ilyen eseményeket a betegek 0,9%-ánál enyhének, 0,9%-ánál közép súlyosnak, míg 1,8%-ánál súlyosnak minősítették.

Azon vizsgálatok során, amelyekben a NexoBrid-del kezelt betegeknél a fájdalomcsillapítást igény szerint alkalmazták, helyi fájdalomról a NexoBrid-del kezelt betegek 23,3%-ánál, míg a kontrollbetegek 11,4%-ánál számoltak be. A NexoBrid csoportban az ilyen eseményeket a betegek 6,7%-ánál enyhének, 7,8%-ánál közép súlyosnak, míg 8,9%-ánál súlyosnak minősítették.

Sebvel kapcsolatos szövődmények

A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban különféle sebvel kapcsolatos szövődményekről gyakrabban számoltak be a NexoBrid-del kezelt csoportnál, mint a vizsgálóhelyen hagyományosnak minősülő kezelést kapott csoportnál. Ezen események közé tartozott: a seb mélyülése vagy kiszáradása (decompositio) a NexoBrid-del kezelt 5 betegnél (2,4%) és 0 hagyományos kezeltnél, valamint (részleges) graftéltelenség a NexoBrid-del kezelt 6 betegnél (2,9%) és 2 (1,6%) hagyományos kezeltnél (lásd 4.4 pont).

Általános fertőzések

A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok során általános fertőzésekről (nem sebvel kapcsolatos, pl. húgyúti és vírusfertőzésekről) nagyobb gyakorisággal számoltak be a NexoBrid csoportban, (0,147 esemény betegenként) mint a hagyományos kezelésben részesített csoportban (0,079 esemény betegenként).

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.

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 minden grammja 0,16 g-ot tartalmazott), 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 minden grammja 0,09 g-ot tartalmazott), 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

A bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum egy sebtisztításhoz (*debridement*) használt anyag, amelyet mély, részleges és teljes vastagságú égések esetén helyileg alkalmaznak a pörk eltávolítására.

Hatásmechanizmus

A NexoBrid-ben 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

A klinikai fejlesztés során összesen 362 beteget kezeltek bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátummal.

A NexoBrid embereknél tapasztalható hatásosságát a hagyományos kezeléssel hasonlították össze egy randomizált, több vizsgálóhelyen végzett, nemzetközi, nyílt, megerősítő, III. fázisú vizsgálat során, amelybe mély részleges és/vagy teljes vastagságú, a teljes testfelszín 5-30%-át érintő termikus égési sebbel rendelkező, fekvőbetegeket vontak be, akiknél az összes megégett terület nem haladta meg a teljes testfelszín 30%-át.

A NexoBrid-et (2 g/100 cm², amely 0,02 g/cm²-nek felel meg) a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően alkalmazták.

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 NexoBrid-del 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 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 dermabráziót igénylő mély, részleges vastagságú sebek százalékos aránya és
- az autograft transzplantált mély, részleges vastagságú sebek százalékos aránya.

Ez a végpont 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.

	NexoBrid	Hagyományos kezelés	p-érték
Mély, részleges vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges			
Sebek száma	106	88	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	15,1%	62,5%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrasión átesett sebfelszín %-os aránya ¹ (középérték ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Mély, részleges vastagságú, autograft transzplantált sebek*			
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
Mély, részleges és/vagy teljes vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges			
Sebek száma	163	170	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	24,5%	70,0%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrasión átesett sebfelszín %-os aránya ¹ (középérték ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
A teljes sebzáródásig eltelt idő (az ICF** óta eltelt idő)			
Betegszám ²	70	78	
Az utolsó seb záródásáig eltelt napok száma (középérték ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
A sikeres pörkeltávolításig eltelt idő			
Betegszám	67	73	
A sérülés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
A beleegyezés óta eltelt napok száma (középérték ± SD)	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Azon betegek, akiknél nem számoltak be sikeres a pörkeltávolításról	7	8	

¹ Ha több ülésben végezték a műtétet, akkor az első alkalommal mérték.

² 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 alábbi táblázat a kevert típusú sebekkel kapott eredményeket mutatja. A kevert típusú sebek esetén az összehasonlítást körültekintően kell értékelni, mivel az nem teljesen randomizált csoportokon alapul, és a NexoBrid-del kezelt, kevert típusú sebek általában véve nagyobbak voltak és nagyobb volt a teljes vastagságban érintett terület is.

Kevert típusú sebek (részleges és teljes vastagságú területtel), amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges

	NexoBrid	Hagyományos kezelés
--	-----------------	----------------------------

	(Sebek száma)	(Sebek száma)
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
a kimetszett vagy dermabrázió átesett sebfelszín %-os aránya	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Kevert típusú sebek (részleges és teljes vastagságú területek), amelyeket autograft transzplantáltak

	NexoBrid (Sebek száma)	Hagyományos kezelés (Sebek száma)
Az összes kevert típusú égés kiindulási jellemzői	48 seb	60 seb
Méret: átlagos % TTF	7,43	6,33
Mélység:		
Felszínes (% TTF)	0,67	0,92
Mély, részleges vastagságú (% TTF)	3,85	3,13
Teljes vastagságú (% TTF)	2,90	2,29
Az autograft transzplantáció incidenciája	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
Az autograft transzplantált sebfelszín %-os aránya	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Az alábbi táblázat a debridement-től a teljes sebzáródásig eltelt idő látható.*

Sebtípus	NexoBrid	Hagyományos kezelés
	Napok száma (közéérték ± SD) (sebek száma)	Napok száma (közéérték ± SD) (sebek száma)
Minden seb (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Nem autograft transzplantált sebek (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Autograft transzplantált sebek (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Mély, részleges vastagságú sebek	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Teljes vastagságú sebek	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Kevert típusú sebek (mély, részleges és teljes vastagságú)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Nem autograft transzplantált, kevert típusú sebek	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Autograft transzplantált, kevert típusú sebek	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Az összehasonlítást elővigyázatosan kell értékelni, mivel az nem teljesen randomizált csoportokon alapul.

¹ ITT (kezelésbe bevont populáció): az összes randomizált beteg

A teljes sebzáródásig eltelt idő főleg az orvos által alkalmazott sebkezelési stratégiától függ, ahol is a dermisszel rendelkező sebterületek esetén a graft transzplantáció minimalizálására és a spontán epithelialisatio lehetővé tételére tett kísérlet növelheti az első autograft transzplantációig eltelt időt (autograft transzplantációig eltelt idő a NexoBrid esetén 14,7 nap, szemben a hagyományos kezelés 5,9 napos értékével), és így elnyújthatja a teljes sebzáródást.

Gyermekek és serdülők

Alább kerülnek összefoglalásra azok a hatásossági adatok, amelyek ebből a vizsgálatból, a gyermekekkel és serdülőkkel végzett alcsoportelemzésből származnak. A rendelkezésre álló adatok korlátozottak, és a NexoBrid nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

	NexoBrid	Hagyományos kezelés	p-érték
Mély, részleges vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges			
Sebek száma	23	22	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	21,7%	68,2%	0,0017
a kimetszett vagy dermabrasión átesett sebfelszín %-os aránya ¹ (középérték ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Mély, részleges vastagságú, autograft transzplantált sebek*			
Sebek száma	23	22	
az autograft transzplantált sebek %-os aránya	21,7%	31,8%	0,4447
az autograft transzplantált sebfelszín %-os aránya (középérték ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Mély, részleges és/vagy teljes vastagságú sebek, amelyeknél kimetszés/dermabrasio (műtét) szükséges			
Sebek száma	29	41	
a műtétet igénylő sebek %-os aránya	20,7%	78%	<0,0001
a kimetszett vagy dermabrasión átesett sebfelszín %-os aránya ¹ (középérték ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
A teljes sebzáródásig eltelt idő (az ICF** óta eltelt idő)			
Betegszám ²	14	15	
Az utolsó seb záródásáig eltelt napok száma (középérték ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
A sikeres pörkeltávolításig eltelt idő			
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	

¹ Ha több ülésben végezték a műtétet, akkor az első alkalommal mérték.

² 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 a NexoBrid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a külső testfelszín égési sebeinek kezelésének vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A NexoBrid-ben lévő bromelinnek égési sebből történő szisztémás felszívódásának mértékét, továbbá a bromelin C_{max} -, T_{max} -, AUC- és $t_{1/2}$ -értékét 16 égési sérült betegnél vizsgálták, akiknek részleges vastagságú (közepes és mély dermális) termikus égési sebeik voltak. A kezelt sebfelületek a TTF átlagosan 10%-át tették ki. Az égési sebek 60%-a részleges és/vagy teljes vastagságú volt. A NexoBrid-et egyszer 2 g NexoBrid por/20 g gél/100 cm² bőrfelület adagban alkalmazták az égési seben.

A NexoBrid szérumkoncentrációját egy módosított szendvics elektro-kemilumineszcens (ECL) immunpróbával határozták meg.

Az alkalmazott teljes dózis tartománya 5-30 g-nyi, NexoBrid-ből származó bromelinben dúsított protolitikus enzimkoncentrátumnak felelt meg. Határozottan nagyobb szisztémás felszívódásra utaló jeleket észleltek 4 betegnél, akik 5, 9, 12 illetve 17 g-os adagot kaptak.

A C_{max} -érték a 15 beteges csoportra vonatkozóan 6020 ± 5020 ng/ml-nek (közéérték \pm SD) adódott, 888-15 700 ng/ml-es értéktartomány mellett. A nagyobb szisztémás felszívódást mutató 4 beteg esetén az adagra normalizált C_{max} -érték 788-900 ng/ml per gramm NexoBrid-nek adódott. A többi betegnél az adagra normalizált C_{max} -érték 141-523 ng/ml per gramm NexoBrid volt.

Figyelembe véve, hogy a farmakokinetikát csak túlnyomóan felszínes égési sérülésben szenvedő olyan betegeknek vizsgálták, akik a maximális adag felét kapták, előfordulhat 40 µg/ml-es C_{max} -érték olyan embereknél, akiknél az engedélyezett körülmények között alkalmaznak NexoBrid-et.

A 15 betegből álló csoport esetén a nulla időponttól az alkalmazás utáni 48. óráig ($AUC_{utolsó}$) észlelt AUC-érték $43\,400 \pm 46\,100$ ngh/ml (közéérték \pm SD) volt, 4560-167 000 ngh/ml-es szélsőértékekkel. A nagyobb szisztémás felszívódást mutató betegek esetében az adagra normalizált AUC_{last} -érték 4500-9820 ngh/ml per gramm NexoBrid-nek adódott. A többi betegnél az adagra normalizált AUC_{last} -érték 887-3930 ngh/ml per gramm NexoBrid volt.

A C_{max} - és AUC_{last} -eredmények azt jelzik, hogy a szisztémás felszívódás az alkalmazott NexoBrid adagjától (a kezelt sebfelszínnel arányos) és a betegre jellemző egyéb tényezőktől is függ.

Tizenöt beteg közül 10-nél a T_{max} -érték 2 óra, továbbá 5 betegnél 4 óra volt.

Eloszlás

Egy irodalmi közlemény szerint, a plazmában a bromelin körülbelül 50%-a a humán plazmában lévő antiproteinázokhoz, az α_2 -makroglobulinhoz és α_1 -antikimotripsinhez kötődik.

Elimináció:

A terminális felezési idő $11,7 \pm 3,5$ óra (közéérték \pm SD) volt (amelyet a 12 beteg esetén az alkalmazás utáni 16-48 órás időintervallum adatai alapján állapították meg), 8,5-19,9 órás szélsőértékekkel.

Gyermekek és serdülők

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A NexoBrid jól tolerálható volt, 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, az intravénásan alkalmazott NexoBrid-dal kapcsolatban nem igazolódott 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 NexoBrid-et 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

NexoBrid por

Ammóniumsulfát

Ecetsav

Gél

Karbomer 980

Vízmentes dinátrium-foszfát

Nátriumhidroxid

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A seben helyileg alkalmazott gyógyszereket (úgy mint az ezüst-szulfadiazin vagy povidon-jodid) el kell távolítani, és a NexoBrid alkalmazása előtt a sebet meg kell tisztítani. Az el nem távolított antibakteriális gyógyszer azáltal gátolhatja a NexoBrid hatását, hogy csökkenti annak hatásosságát.

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

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 kiszerelése

A NexoBrid az alábbi kiszerelésekben 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 kiszerelés.

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

A bromelinnel kapcsolatban beszámoltak szenzitizációhoz vezető foglalkozási expozícióról. A szenzitizáció a bromelin por belélegzése 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. Erre ügyelni kell a NexoBrid por géllal történő elkeverésekor. A port nem szabad belélegezni. Lásd még 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 NexoBrid-et vízzel le kell mosni.

A NexoBrid gél elkészítése (a por összekeverése a géllal)

- A NexoBrid por és gél steril. A por géllal történő összekeverése során aszeptikus 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
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Németország

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: 2017. november 10

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről 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**

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

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
D-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

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek, illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soronkövetkező Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre vagy kockázat-minimalizálási tevékenységekre.
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
- Ha az Európai Gyógyszer Ügynökség ezt indítványozza.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR-ok)

A gyógyszerkészítmény PSUR ciklusának a standard követelményeket kell követnie, amíg a CHMP eltérően nem dönt.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

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 keresztül
 - 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) betegeken végzett <i>debridement</i> vonatkozásában: A hagyományos ellátással történő összehasonlítás (MW2010-03-02 protokoll), egy CHMP által jóváhagyott protokoll alapján.	2020. december 31.

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

Egy injekciós üveg 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 gélnék).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A por segédanyagai: ecetsav, ammóniumsulfát.

A gél segédanyagai: karbomer 980, vízmentes dinátrium-foszfát, nátriumhidroxid, 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 alkalmazás.

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
65428 Rüsselsheim
Németország

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: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}]>

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

Egy injekciós üveg 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).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A por segédanyagai: ecetsav, ammóniumsulfát.

A gél segédanyagai: karbomer 980, vízmentes dinátrium-foszfát, nátriumhidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és gél, gél készítéséhez

1 üveg, amely 5 g port tartalmaz

1 palack, amely 50 g gélt 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 alkalmazás.

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
65428 Rüsselsheim
Németország

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: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}]]>

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

NexoBrid por (üveg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

NexoBrid 2 g por

Bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 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 gélnék).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ecetsav, ammóniumsulfát

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por
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 alkalmazás.

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
65428 Rüsselsheim
Németország

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

<Nem értelmezhető.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

<Nem értelmezhető.>

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

NexoBrid por (üveg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

NexoBrid 5 g por

Bromelinben dúsított proteolitikus enzimkoncentrátum

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 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).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ecetsav, ammóniumsulfát

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por
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 alkalmazás.

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
65428 Rüsselsheim
Németország

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

<Nem értelmezhető.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

<Nem értelmezhető.>

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ 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, nátriumhidroxid, 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 alkalmazás.

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. 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
65428 Rüsselsheim
Németország

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**

<Nem értelmezhető.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

<Nem értelmezhető.>

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, nátriumhidroxid, 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 alkalmazás.

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. 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
65428 Rüsselsheim
Németország

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**

<Nem értelmezhető.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

<Nem értelmezhető.>

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: 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 elkezd 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.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- 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
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 amelyet 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:

- Önnek szívbetegsége van;
- 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-dal 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 Önnek általános vérzési hajlama, gyomorfekélye, vérmérgezése vagy egyéb olyan kórállapota van, ami vérzést okozhat. A NexoBrid-dal 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 tilos vegyi égési sebek, szennyezett sebek és olyan égési sebek esetén, amikor a NexoBrid idegen anyaggal (pl. 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 magas vérnyomás 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 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.

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 por, 20 g gélben elkeverve, 100 cm²-es felszínű égési seben alkalmazandó. Négy órán keresztül kell hatni hagyni, majd el kell távolítani. Kétszer, illetve többször történő alkalmazása nem javasolt.

- A NexoBrid nem alkalmazható a teljes testfelszín 15%-át (egy nyolcadát) meghaladó méretű területen.

A NexoBrid 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 (például ezüst-szulfadiazint vagy povidon-jodidot) el fognak távolítani a sebfelszínről.
- A NexoBrid alkalmazása előtt, valamilyen antibakteriális oldattal átitatott kötést fognak 2 órára a sebre helyezni.

- Legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása 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 NexoBrid port tartalmazó üveget, a gélt tartalmazó tartályt és az elkészített NexoBrid gélt csak egyetlen betegnél lehet alkalmazni.

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 mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Láz

Gyakori mellékhatások (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, valamint az átültetett bőr nem megfelelő gyógyulását

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél 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, 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, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú bromelinben dúsított proteolitikus enzimek készítménynek felel meg. A további összetevők: por: ammóniumszulfát és ecetsav; 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 kiszerezésben kerül forgalomba (a csomagolás egy darab port tartalmazó injekciós üveget és egy géles üveget tartalmaz).

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Németország

Gyártó:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

Danmark

Malta

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH
Τηλ: +2111990962

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Österreich

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ. hónap}>

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 szabad a teljes testfelület 15%-ánál nagyobb sebfelszínt kezelni a NexoBrid-del.
- A fájdalomcsillapítást a kiterjedt kötőszöveti megsemmisítésnél 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.
- Valamilyen 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 gátolhatja 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 por géllal történő összekeverése során aszeptikus 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.

A NexoBrid alkalmazása

- 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

- Prevenációs céllal 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 műszer (pl. nyelvlapoc) segítségével el kell távolítani az adhezív védőgátat.
- Egy steril, tompa szélű műszer 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 keresztül valamilyen 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, amelyekben 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 szenszitivizációhoz vezető foglalkozási expozícióról. A szenszitivizáció 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. Erre ügyelni kell a NexoBrid por géllal történő elkeverésekor.

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.

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.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- 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
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 amelyet az ananászcsérje hajtásának kivonatából készül.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a NexoBrid?

A NexoBrid felnőtt betegeknek, 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:

- Önnek szívbetegsége van;
- Önnek tüdőbetegsége van;
- a tüdeje füstbelégzés miatt károsodott vagy károsodhatott;
- allergiás a latexre, méhcsípésre, olíva pollenjére. Ha így van, akkor a NexoBrid-del szembeni allergiás reakciók léphetnek fel Önnél;
- Önnek vese- vagy májproblémája van.

Az allergiás reakciók okozhatnak például légzési nehézséget, bőrduzzanatot, csalánkiütést, egyéb bőrreakciókat, bőrpirosodást, 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 bőrrre 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 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 tilos vegyi égési sebek, szennyezett sebek és olyan égési sebek esetén, amikor a NexoBrid idegen anyaggal (pl. 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 magas vérnyomás 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 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.

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 por, 50 g gélben elkeverve, 250 cm²-es felszínű égési seben alkalmazandó. Négy órán keresztül kell hatni hagyni, majd el kell távolítani. Kétszer, illetve többször történő alkalmazása nem javasolt.

- A NexoBrid nem alkalmazható a teljes testfelszín 15%-át (egy nyolcadát) meghaladó méretű területen.

A NexoBrid 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 (például ezüst-szulfadiazint vagy povidon-jodidot) el fognak távolítani a sebfelületről.
- A NexoBrid alkalmazása előtt, valamilyen antibakteriális oldattal átitatott kötést fognak 2 órára a sebre helyezni.
- Legalább 15 perccel a NexoBrid alkalmazása előtt a fájdalom megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszereket fog kapni.

- A NexoBrid és az elhalt szövet sebről történő eltávolítása után, valamilyen antibiotikus oldattal átítatott kötést fognak további 2 órára a sebre helyezni.
- A NexoBrid port tartalmazó üveget, a gélt tartalmazó tartályt és az elkészített NexoBrid gélt csak egyetlen betegnél lehet alkalmazni.

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/gyomorgörccsöket vagy ezek kombinációját.

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

- Láz

Gyakori mellékhatások (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, valamint az átültetett bőr nem megfelelő gyógyulását

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél 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, 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, amely az összekeverést követően 0,09 g/g koncentrációjú bromelinben dúsított proteolitikus enzimkészítménynek felel meg. A további összetevők: por: ammóniumszulfát és ecetsav; 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 kiszerezésben kerül forgalomba (a csomagolás egy darab port tartalmazó injekciós üveget és egy géles üveget tartalmaz).

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Németország

Gyártó:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Deutschland
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Eesti
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ελλάδα
MediWound GmbH
Τηλ: +2111990962

España
MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

France
MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Hrvatska
MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland
MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος
MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Nederland
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Norge
MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Österreich
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Polska
MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Portugal
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România
MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland
MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom
MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ. hónap}>

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 szabad a teljes testfelület 15%-ánál nagyobb sebfelszínt kezelni a NexoBrid-del.
- A fájdalomcsillapítást a kiterjedt kötéscseréknél 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.
- Valamilyen 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 gátolhatja 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 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 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 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.

A NexoBrid alkalmazása

- 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 seb felszín 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

- Prevenációs céllal 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 műszer (pl. nyelvlapoc) segítségével el kell távolítani az adhezív védőgátat.
- Egy steril, tompa szélű műszer 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 keresztül valamilyen 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, amelyeken 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 szenzitizációhoz vezető foglalkozási expozícióról. A szenzitizáció 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. Erre ügyelni kell a NexoBrid por géllal történő elkeverésekor.

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.