

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NexoBrid 2 g milteliai ir gelis geliui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 2 g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato, sumaišius tai atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato (arba 2 g/22 g gelio).

Proteoliziniai fermentai yra fermentų mišinys, gautas iš *Ananas comosus* (ananaso augalo) stiebų.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir gelis geliui.

Milteliai yra balkšvos arba šviesiai gelsvai rudos spalvos. Gelis yra skaidrus ir bespalvis.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

NexoBrid skirtas šašo šalinimui suaugusiesiems, kuriems yra gilus dalies ar visų odos sluoksnių terminis nudegimas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

NexoBrid turi tepti tik kvalifikuoti sveikatos priežiūros specialistai specialiuose nudegimų centruose.

#### Dozavimas

2 g NexoBrid milteliai, sumaišyti su 20 g gelio, tepami ant 100 cm<sup>2</sup> nudegiminės žaizdos srities.

NexoBrid gydomas bendras žaizdų plotas turi sudaryti ne daugiau kaip 15 % bendro kūno paviršiaus ploto (BKPP) (taip pat žr.4.4 skyrių „Koagulopatija“).

NexoBrid turi likti sąlytyje su nudegimu 4 valandas. Šiuo metu informacijos apie NexoBrid vartojimą srityse, kuriose po pirmojo vartojimo išliko šašas, yra labai nedaug.

Tepti preparatą antrą kartą ir daugiau nerekomenduojama.

#### Tam tikros populiacijos

##### *Sutrikusi inkstų veikla*

Duomenų apie NexoBrid vartojimą pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, nėra. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

##### *Sutrikusi kepenų veikla*

Duomenų apie NexoBrid vartojimą pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, nėra. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

#### *Senyvi pacientai*

NexoBrid vartojimo senyviems (> 65 metų) pacientams patirtis yra nedidelė. Vertinant naudą ir riziką senyviems pacientams, reikia atsižvelgti į didesnę gretutinių ligų dažnį ar gydymą kitais vaistiniais preparatais. Dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

NexoBrid saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. NexoBrid nėra skirtas vartoti jaunesniems nei 18 metų pacientams.

#### Vartojimo metodas

Vartoti ant odos.

Prieš vartojant miltelius reikia sumaišyti su geliu, kad gautųsi vienalytis gelis.

NexoBrid reikia tepti ant švarios ir drėgnos žaizdos srities, kurioje nėra keratino sluoksnio (pašalintos pūslės).

Prieš vartojant NexoBrid žaizdos srityje reikia pašalinti vietiškai vartojamus vaistinius preparatus (pvz., sidabro sulfadiaziną ar povidono jodą) ir nuvalyti žaizdą.

NexoBrid gelio ruošimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

#### *Paciento ir žaizdos srities ruošimas*

NexoBrid gydomas bendras žaizdų plotas gali sudaryti ne daugiau kaip 15 % BKPP (taip pat žr.4.4 skyrių „Koagulopatija“).

- Turi būti taikomas skausmo malšinimas, paprastai taikomas didelio perrišimo atveju; jį reikia pradėti likus ne mažiau kaip 15 minučių iki NexoBrid vartojimo.
- Reikia gerai nuvalyti žaizdą ir žaizdos srityje pašalinti paviršinį keratino sluoksnį arba pūslės, nes keratinas izoliuoja šašą nuo tiesioginio kontakto su NexoBrid ir šiam vaistui trukdo pašalinti šašą..
- Reikia uždėti ir 2 valandas palaikyti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį.
- Prieš vartojant NexoBrid reikia pašalinti visus vietiškai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali trikdyti NexoBrid veikimą ir taip mažinti jo veiksmingumą.
- Aplink sritį, nuo kurios norite nuimti šašą, reikia užtepti sterilaus parafino tepalo lipnų barjerą, tepant jį kelių centimetrų atstumu nuo gydomos srities (naudodami dozatorių). Parafino sluoksnis neturi tiesiogiai liestis su gydoma sritimi, kad būtų išvengta šašo padengimo, taigi ir šašo izoliavimo nuo tiesioginio kontakto su NexoBrid.  
Kad būtų išvengta galimo nutrintos odos dirginimo dėl netinkamo sąlyčio su NexoBrid ir galimo kraujavimo iš žaizdos vietos, tokias tiesioginės žaizdos sritis kaip įpjovimų ar escharotomijos pjūvių vietos galima apsaugoti sterilaus riebaus tepalo arba riebaus tvarsčio (pvz., petrolato binto) sluoksniu.
- Reikia užpurkšti ant nudegiminės žaizdos sterilaus izotoninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo. Vartojimo metu žaizdą reikia laikyti drėgną.

#### *NexoBrid vartojimas*

- Per 15 minučių nuo sumaišymo NexoBrid reikia užtepti vietiškai ant sudrėkintos nudegiminės žaizdos 1,5–3 milimetrų storio.
- Tada žaizdą reikia padengti steriliu sandarinamosios plėvelės tvarsčiu, kuris prilimpa prie sterilios lipnios barjerinės medžiagos, naudojamos kaip aprašyta pirmiau pateiktuose

nurodymuose (žr. *Paciento ir žaizdos srities ruošimas*). NexoBrid gelis turi užpildyti visą sandarinamąjį tvarstį; reikia užtikrinti, kad po šiuo sandarinamuoju tvarsčiu neliktų oro. Švelniai prispausdami sandarinamąjį tvarstį sąlyčio su lipniu barjeru srityje, užtikrinsite sandarinamosios plėvelės ir sterilios lipnios barjerinės medžiagos sukibimą bei viso NexoBrid sulaikymą gydomoje srityje.

- Sutvarstyta žaizdą reikia padengti laisvu, storu puriu tvarsčiu, kuris prilaikomas bintu.
- Tvarstis turi likti ant žaizdos 4 valandas.

#### *NexoBrid pašalinimas*

- Reikia skirti tinkamus profilaktinius skausmo malšinamuosius vaistinius preparatus.
- Po 4 valandų gydymo NexoBrid reikia nuimti sandarinamąjį tvarstį, laikantis aseptikos reikalavimų.
- Lipnųjį barjerą reikia nuimti steriliu instrumentu bukais galais (pvz., liežuvio prispaudikliu).
- Reikia pašalinti nuo žaizdos atmirkusį šašą, nubraukiant jį steriliu instrumentu bukais galais.
- Reikia gerai nuvalyti žaizdą pirma dideliu steriliu sausu tamponu arba servetėle, po to steriliu tamponu arba servetėle, sumirkytais steriliame izotoniniame natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpale. Reikia trinti gydomą sritį, kol atsiras rausvas paviršius su kraujuojančiais taškeliais arba balkšvi audiniai. Trinant nepavyks pašalinti prilipusio neatmirkusio šašo srityse, kuriose šašas liko.
- Reikia uždėti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį ir palaikyti dar 2 valandas.

#### *Žaizdos priežiūra po išvalymo*

- Siekiant išvengti išdžiūvimo ir (arba) pseudošašų ir (arba) infekcijos atsiradimo, išvalytą sritį reikia nedelsiant padengti laikiniais ar nuolatiniais odos pakaitalais arba tvarsčiais.
- Prieš uždėdant ant šviežiai fermentais išvalytos odos nuolatinę odos dangą arba laikiną odos pakaitalą, reikia uždėti drėgmę sugeriantį tvarstį.
- Prieš uždėdant transplantatą arba pagrindinį tvarstį, būtina nuvalyti ir atnaujinti išvalytą paviršių, pavyzdžiui, nubraukiant ar nugrandant, kad tvarstis priliptų.
- Žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid. Taip pat reikia apsvarstyti galimybę kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid ant gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų uždėti nuolatinės odos dangas (pvz., autogeninius transplantatus).  
Žr. 4.4 skyrių.

Kiekvieną NexoBrid flakoną, gelį arba paruoštą gelį reikia naudoti tik vienam pacientui.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, ananasams arba papainui (taip pat žr. 4.4 skyrių) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas sistemiskai absorbuojamas iš nudegiminių žaizdų sričių (žr. 5.2 skyrių).

NexoBrid nerekomenduojama vartoti:

- ant kiaurymių nudegiminių žaizdų, kuriose valymo metu bus arba gali būti veikiami svetimkūniai (pvz., implantai, širdies stimulatorius ir šuntai) ir (arba) gyvybiškai svarbūs organai (pvz., didesnės kraujagyslės, akys);
- ant cheminių nudegimų žaizdų;
- ant žaizdų, užterštų radioaktyviomis ir kitomis pavojingomis medžiagomis, kad būtų išvengta neprognozuojamų reakcijų su preparatu ir padidėjusios kenksmingos medžiagos paskleidimo rizikos.

### Vartojimas pacientams, sergantiems širdies ir plaučių bei plaučių liga

Pacientams, sergantiems širdies ir plaučių bei plaučių liga, įskaitant plaučių nudegiminę traumą ir įtariamą plaučių nudegiminę traumą, NexoBrid reikia vartoti atsargiai.

Vartojant NexoBrid, reikia laikytis bendrųjų tinkamos nudegiminių žaizdų priežiūros principų. Tarp šių principų yra tinkamas žaizdos uždengimas, kadangi yra neapsaugoti audiniai.

### Nudegimai, kuriems vartojimo patirties nepakanka arba nėra

Nėra NexoBrid vartojimo patirties gydant:

- tarpvietės ir lyties organų nudegimus;
- elektros nudegimus.

Nepakanka informacijos apie NexoBrid vartojimą ant veido nudegiminių žaizdų.

Tokiems pacientams NexoBrid reikia vartoti atsargiai. Gydant veido nudegimus reikia kruopščiai apsaugoti akis naudojant lipnų barjerą sudarantį vazelino tepalą.

Duomenų apie farmakokinetiką pacientams, kurių BKPP sudaro daugiau kaip 15 % BKPP, yra nedaug. Saugumo dėlei (taip pat žr. 4.4 skyrių „Koagulopatija“), NexoBrid turi būti nevartojamas ant didesnio negu 15 % bendro kūno paviršiaus ploto (BKPP),.

### Žaizdų komplikacijų prevencija

NexoBrid tyrimų metu žaizdoms su matomais odos likučiais buvo sudarytos sąlygos užgyti savaiminės epitelizacijos būdu. Keliais atvejais žaizda nepakankamai užgijo ir vėliau prireikė naudoti autogeninius transplantatus, dėl to labai sulėtėjo žaizdos užsivėrimas ir padidėjo su žaizda susijusių komplikacijų rizika. Todėl žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid (tyrimo rezultatai pateikti 5.1 skyriuje). Taip pat reikia apsvarstyti galimybę kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid ant gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų uždėti nuolatinės odos dangas (pvz., autogeninius transplantatus). Taip pat žr. 4.2 ir 4.8 skyrius.

Kaip ir chirurgiškai tvarkant žaizdos paviršių, norint išvengti išdžiūvimo ir (arba) pseudošaušų ir (arba) infekcijos atsiradimo, išvalytą sritį reikia nedelsiant padengti laikiniais ar nuolatiniais odos pakaitalais arba tvarsčiais. Naudojant nuolatinę odos dangą (pvz., autogeninį transplantatą) arba laikiną odos pakaitalą (pvz., alogeninį transplantatą) šviežiai fermentais išvalytoje srityje, būtina nuvalyti ir atnaujinti išvalytą paviršių, pvz., nubraukiant ar nugrandant, kad tvarstis priliptų.

### Akių apsauga

Reikia vengti tiesioginio sąlyčio su akimis. Jei yra sąlyčio su akimis rizika, paciento akis reikia apsaugoti riebiu akių tepalu.

Patekus preparato į akis, plaukite akis gausiu vandens kiekiu ne trumpiau kaip 15 minučių.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos, poveikis odai

Gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, tarp jų anafilaksiją (su tokiais požymiais, kaip išbėrimas, eritema, hipotenzija, tachikardija), pasitaikiusias pacientams, kurių žaizdos buvo valomos NexoBrid.

Literatūroje yra nurodomos alerginės reakcijos į bromelainą (tarp jų anafilaksinės reakcijos ir kitos greito tipo reakcijos su tokiais požymiais, kaip bronchų spazmas, angioneurozinė edema, dilgėlinė ir gleivinės bei virškinimo trakto reakcijos). Be to, gauta pranešimų apie uždelsto tipo alerginę odos reakciją (cheilitą) po ilgesnės trukmės ekspozicijos per odą (burnos skalavimo), taip pat įtariamą jautrumo padidėjimą po ekspozicijos per burną ir kartotinės profesinės ekspozicijos per kvėpavimo takus.

Į NexoBrid (baltymų produkto) gebėjimą sukelti jautrumo padidėjimą reikia atsižvelgti, kai vėliau pacientai kartotinai vartoja preparatus, kurių sudėtyje yra bromelaino. Vartoti NexoBrid tolesniam nudegiminių sužalojimų nerekomenduojama.

Ekspozicijos per odą atveju NexoBrid reikia nuplauti vandeniu, kad sumažėtų odos jautrumo padidėjimo tikimybė (žr. 6.6 skyrių).

### Kryžminis jautrumas

Literatūroje nurodomas kryžminis jautrumas tarp bromelaino ir papaino, taip pat latekso baltymų (vadinamas latekso-vaisių sindromu), bičių nuodų ir alyvmedžių žiedadulkių.

### Koagulopatija

Nežinoma, ar NexoBrid vartojimas turi kliniškai reikšmingą poveikį hemostazei. Po geriamojo bromelaino vartojimo, kaip galimas poveikis, literatūroje nurodomas širdies ritmo padažnėjimas (įskaitant tachikardiją), trombocitų agregacijos bei fibrinogeno kiekio plazmoje sumažėjimas ir nedidelis dalinio tromboplastino laiko bei protrombino laiko pailgėjimas. *In vitro* ir tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad bromelainas taip pat gali skatinti fibrinolizę. NexoBrid klinikinių tyrimų metu padidėjusio polinkio kraujuoti ar kraujavimo žaizdos išvalymo vietoje nenustatyta.

NexoBrid reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems nustatyti kraujo krešėjimo sutrikimai, mažas trombocitų skaičius ir padidėjusi kraujavimo dėl kitų priežasčių, pvz., skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų bei sepsio, rizika.

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia galimi koaguliacijos požymiai.

### Stebėjimas

Be įprasto nudegusių pacientų stebėjimo (pvz., pagrindinių organizmo būklės rodiklių, tūrio/vandens/elektrolitų būklės, klinikinės kraujo analizės, albumino serume ir kepenų fermentų kiekio stebėjimo), reikia stebėti, ar NexoBrid gydomiems pacientams nepasireiškia:

- kūno temperatūros pakilimas;
- vietinių ir sisteminių uždegiminių bei infekcinių procesų požymiai;
- būklės, kurias gali sukelti arba pasunkinti premedikacijai skiriami analgetikai (pvz., skrandžio išsiplėtimas, pykinimas ir staigus vėmimo rizika, vidurių užkietėjimas) arba profilaktiškai skiriami antibiotikai (pvz., viduriavimas);
- vietinių arba sisteminių alerginių reakcijų požymiai;
- galimas poveikis hemostazei (žr. pirmiau).

### Vietišškai pavartotų antibakterinių vaistinių preparatų pašalinimas prieš vartojant NexoBrid

Prieš vartojant NexoBrid reikia pašalinti visus vietišškai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali trikdyti NexoBrid veikimą ir taip mažinti jo veiksmingumą.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

NexoBrid sąveikos tyrimų neatlikta.

Po geriamojo bromelaino vartojimo, kaip galimas poveikis, nustatytas trombocitų agregacijos bei fibrinogeno kiekio plazmoje sumažėjimas ir nedidelis dalinio tromboplastino laiko ir protrombino laiko pailgėjimas. *In vitro* ir tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad bromelainas taip pat gali skatinti fibrinolizę. Todėl skiriant tuo pat metu vartoti vaistinius preparatus, veikiančius krešėjimą, reikalingas atsargumas ir stebėjimas. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Absorbuotas NexoBrid yra citochromo P 450 2C8 (CYP2C8) bei P450 2C9 (CYP2C9) inhibitorius. Į tai reikia atsižvelgti skiriant NexoBrid pacientams, kurie vartoja CYP2C8 substratus (įskaitant amjodaroną, amodiakviną, chlorokviną, fluvastatiną, paklitakselį, pioglitazoną, repaglinidą, rozigitazoną, sorafenibą ir torazemidą) ir CYP2C9 substratus (įskaitant ibuprofeną, tolbutamidą, glipizidą, losartaną, celekoksibą, varfariną ir fenitoiną).

Vietišškai vartojami antibakteriniai vaistiniai preparatai (pvz., sidabro sulfadiazinas arba joduotas povidonas) gali mažinti NexoBrid veiksmingumą (žr. 4.4 skyrių).

Bromelainas gali stiprinti fluorouracilo ir vinkristino veikimą. Reikia stebėti pacientus dėl padidėjusio toksiškumo.

Bromelainas gali sustiprinti hipotenzinį AKF inhibitorių poveikį ir taip kraujospūdį sumažinti labiau, nei tikimasi. Reikia stebėti AKF inhibitorius vartojančių pacientų kraujo spaudimą.

Bromelainas gali didinti mieguistumą, kurį sukelia kai kurie vaistiniai preparatai (pvz., benzodiazepinai, barbitūratai, narkotikai ir antidepresantai). Į tai būtina atsižvelgti dozuojant šiuos vaistinius preparatus.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie NexoBrid vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima tinkamai įvertinti NexoBrid gebėjimą trikdyti embriono ir (arba) vaisiaus vystymąsi (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi NexoBrid vartojimo veiksmingumas dar neiširtas, NexoBrid nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

##### Žindymas

Nežinoma, ar bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Pradėjus vartoti NexoBrid žindymą reikia nutraukti ne mažiau kaip 4 dienoms.

##### Vaisingumas

Tyrimų, skirtų Nexobrid poveikiui vaisingumui įvertinti, neatlikta.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Duomenys neaktualūs.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo savybių santrauka

Vartojant NexoBrid dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo vietinis skausmas ir trumpalaikis karščiavimas/hipertermija. Kai vartojant NexoBrid buvo atliekamas rekomenduojamas profilaktinis skausmo malšinimas, paprastai taikomas didelio perrišimo atveju nudegusiems pacientams, taip pat gydomos srities apdorojimas antibakteriniu tirpalu prieš tepant NexoBrid ir paskui (žr. 4.2 skyrių), skausmas nustatytas 3,6 % pacientų, karščiavimas/hipertermija nustatyta 19,1 % pacientų. Netaikant minėtų atsargumo priemonių, skausmo ir karščiavimo/hipertermijos dažnis buvo didesnis (žr. toliau).

## Nepageidajamų reakcijų santrauka

Toliau nurodytas dažnis apibrėžiamas taip:

Labai dažni ( $\geq 1/10$ )

Dažni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ )

Reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ )

Labai reti ( $< 1/10\ 000$ )

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Toliau nurodytas nepageidajamų reakcijų dažnis atspindi NexoBrid vartojimą šašams nuo gilaus dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo pašalinti taikant gydymą su profilaktiškai vietiškai skiriamais antibakteriniais preparatais ir rekomenduojamu skausmo malšinimu, taip pat 4 valandoms po NexoBrid vartojimo uždengiant žaizdos sritį sandarinamuoju tvarščiu, skirtu NexoBrid ant žaizdos sulaikyti.

Žvaigždutė (\*) rodo, kad po nepageidajamų reakcijų sąrašu pateikiama papildoma informacija apie atitinkamą nepageidajamą reakciją.

### *Infekcijos ir infestacijos*

Dažni: žaizdos infekcija

### *Odos ir poodinio audinio sutrikimai*

Dažni: Žaizdos komplikacija\*

### *Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*

Labai dažni: karščiavimas, hipertermija\*

Dažni: vietinis skausmas\*

### *Imuninės sistemos sutrikimai*

Nežinomas dažnis: sunkios alerginės reakcijos, tarp jų anafilaksija

## Atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimas

### *Karščiavimas/hipertermija*

Atliekant tyrimus, kurių metu gydoma sritis prieš užtepant NexoBrid ir paskui kaip įprasta buvo apdorojama antibakteriniu tirpalu (žr. 4.2 skyrių), karščiavimas arba hipertermija nustatyta 19,1 % NexoBrid gydytų pacientų ir 15,8 % kontrolinės grupės pacientų, gydytų pagal gydymo standartą. NexoBrid grupėje šis reiškinys buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus atitinkamai 9,1 %, 9,1 % ir 0 % pacientų.

Atliekant tyrimus, kurių metu gydoma sritis nebuvo apdorojama antibakteriniu tirpalu, karščiavimas arba hipertermija nustatyta 35,6 % NexoBrid gydytų pacientų, palyginti su 18,6 % kontrolinės grupės pacientų. NexoBrid grupėje šis reiškinys buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus atitinkamai 30,0 %, 5,6 % ir 1,1 % pacientų.

### *Skausmas*

Atliekant tyrimus, kurių metu NexoBrid gydomiems pacientams buvo taikomas rekomenduojamas profilaktinis nuskausminimas, paprastai taikomas nudegusiems pacientams didelio perrišimo atveju (žr. 4.2 skyrių), vietinis skausmas nustatytas 3,6 % NexoBrid gydytų pacientų ir 4,0 % kontrolinės grupės pacientų, gydytų pagal gydymo standartą. NexoBrid grupėje šis reiškinys buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus atitinkamai 0,9 %, 0,9 % ir 1,8 % pacientų.

Atliekant tyrimus, kurių metu NexoBrid gydomiems pacientams nuskausminimas buvo taikomas pagal poreikį, vietinis skausmas nustatytas 23,3 % NexoBrid gydomų pacientų ir 11,4 % kontrolinės grupės pacientų. NexoBrid grupėje šis reiškinys buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus atitinkamai 6,7 %, 7,8 % ir 8,9 % pacientų.



### Žaizdų komplikacijos

2 ir 3 fazių klinikinių tyrimų metu tam tikrų tipų žaizdų komplikacijos dažniau nustatytos NexoBrid grupėje, nei grupėje, gydytoje pagal tyrimo centrų gydymo standartą (GS). Tarp šių reiškinių buvo: žaizdos pagilėjimas arba išdžiūvimas (irimas) 5 pacientams (2,4 %) vartojant NexoBrid ir 0 gydant pagal GS, taip pat (dalinis) transplantato neprigijimas 6 pacientams (2,9 %) vartojant NexoBrid ir 2 (1,6 %) gydant pagal GS (žr. 4.4 skyrių).

### Sisteminės infekcijos

2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų metu sisteminės infekcijos (nesusijusios su žaizdomis, pvz., šlapimo takų infekcijos, virusinės infekcijos) dažniau nustatytos NexoBrid grupėje (0,147 atvejo vienam pacientui), nei grupėje, gydytoje pagal GS (0,079 atvejo vienam pacientui).

### Vaikų populiacija

Vartojimo vaikų populiacijai saugumo duomenų nepakanka. Remiantis šiais duomenimis, tikėtina, kad bendros saugumo savybės 4 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams yra panašios kaip suaugusiesiems.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## **4.9 Perdozavimas**

Pacientų, kuriems yra gilus dalies sluoksnių nudegimas ir (arba) visų sluoksnių nudegimas, gydymas bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu, paruoštu, naudojant miltelius ir gelį santykiu 1:5 (0,16 g vienam gramui sumaišyto gelio), klinikinio tyrimo metu nesąlygojo didelių saugumo rezultatų skirtumų, palyginti su gydymu bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu, paruoštu naudojant miltelius ir gelį santykiu 1:10 (0,09 g 1 g sumaišyto gelio).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai žaizdoms ir opoms gydyti, proteoliziniai fermentai;  
ATC kodas – D03BA03.

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas yra žaizdas valantis preparatas, vartojamas vietiškai šašui pašalinti esant giliems dalies sluoksnių ir (arba) visų sluoksnių nudegimams.

### Veikimo mechanizmas

NexoBrid sudėtyje esančių fermentų mišinys atmirko nudegiminės žaizdos šašą. Specifiniai šį poveikį sukiantys komponentai nenustatyti. Pagrindinė sudedamoji dalis yra stiebų bromelainas.

### Klinikinis veiksmingumas

Klinikinių tyrimų vystymo programoje bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu buvo gydomi iš viso 362 pacientai.

NexoBrid veiksmingumas žmonėms buvo vertinamas, lyginant su gydymo standartu, atliekant atsitiktinių imčių, daugiacentrį, tarptautinį, atvirąjį, patvirtinamąjį 3 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo hospitalizuoti pacientai, kurių gilūs dalies sluoksnių nudegimai ir (arba) visų sluoksnių nudegimai sudarė 5–30 % bendro kūno paviršiaus ploto (BKPP), tačiau bendrai nudegiminės žaizdos sudarė ne daugiau kaip 30 % BKPP.

NexoBrid (2 g/100 cm<sup>2</sup>, atitinka 0,02 g/cm<sup>2</sup>) buvo vartojamas, kaip aprašyta 4.2 skyriuje.

Gydymo standartą sudarė pirminė chirurginė ekscizija ir (arba) nechirurginis išvalymas vietinio poveikio vaistiniaisiais preparatais, skatinančiais šašo atmirkimą ir autolizę pagal kiekvieno tyrimo centro standartinę praktiką.

Amžiaus intervalas NexoBrid gydytoje grupėje buvo 4,4–55,7 metų. Amžiaus intervalas pagal gydymo standartą gydytoje grupėje buvo 5,1–55,7 metų.

Šašų šalinimo veiksmingumas buvo vertinamas, nustatant su šašais likusio žaizdų ploto, kuriame tolesniam šašų šalinimui reikėjo taikyti eksciziją arba dermabraziją, procentinę dalį ir žaizdų, kurioms buvo reikalingas toks chirurginis šalinimas, procentinę dalį.

Poveikis šašų pašalinimo laikui buvo vertinamas pacientams, kuriems šašai buvo sėkmingai pašalinti (iš viso nuo visų paciento žaizdų pašalinta ne mažiau kaip 90 % šašų), nustatant laiką nuo sužalojimo ir nuo informuoto asmens sutikimo iki sėkmingo pašalinimo.

Veiksmingumo analizei sudėtinės pagrindinės vertinamosios baigtys buvo šios:

- gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų, kuriose reikėjo taikyti eksciziją arba dermabraziją, procentinė dalis ir
- gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų, kuriose reikėjo taikyti autogeninį transplantavimą, procentinė dalis.

Pagal šią vertinamąją baigtį galima įvertinti tik gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų atvejus be visų sluoksnių nudegimo sričių atvejų, nes esant visų sluoksnių nudegimui visada reikalingas transplantavimas..

Šio tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenų, tiriant bendrai visas amžiaus grupes ir vaikų bei paauglių pogrupius, santrauka pateikta toliau.

	<b>NexoBrid</b>	<b>GS</b>	<b>p vertė</b>
<b>Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)</b>			
Žaizdų skaičius	106	88	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	15,1 %	62,5 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija <sup>1</sup> , % (vidurkis ± SN)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas*</b>			
Žaizdų skaičius	106	88	
Žaizdų, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas, %	17,9 %	34,1 %	0,0099
Žaizdų ploto, kuriam taikomas autogeninis transplantavimas, % (vidurkis ± SN)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
<b>Gilaus dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo žaizdos,</b>			

<b>reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)</b>			
Žaizdų skaičius	163	170	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	24,5 %	70,0 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija <sup>1</sup> , % (vidurkis ± SN)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo (laikas nuo Informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo**)</b>			
Pacientų skaičius <sup>2</sup>	70	78	
Dienos iki paskutinės žaizdos užsivėrimo (vidurkis ± SN)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Laikas iki sėkmingo šašų pašalinimo</b>			
Pacientų skaičius	67	73	
Dienos (vidurkis ± SN) nuo sužalojimo	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dienos (vidurkis ± SN) nuo sutikimo	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Pacientai, kuriems sėkmingo šašų pašalinimo nenustatyta	7	8	

<sup>1</sup> Jei buvo keli chirurginiai seansai, matuojama pirmojo seanso metu.

<sup>2</sup> Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, kuriems yra duomenys apie visišką žaizdų užsivėrimą.

\*Pagal šią vertinamąją baigtį galima įvertinti tik gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų atvejus be visų sluoksnių nudegimo sričių atvejų, nes esant visų sluoksnių nudegimui visada reikalingas transplantavimas.

\*\* Informuoto asmens sutikimo forma.

Mišrių žaizdų palyginimus reikia interpretuoti labai atsargiai, nes jie paremti grupėmis, kurios nėra visiškai atrinktos atsitiktinių imčių būdu; NexoBrid gydytos mišrios žaizdos apskritai buvo didesnės, taip pat buvo didesnis visų sluoksnių nudegimo plotas.

#### **Mišrios žaizdos (dalies sluoksnių nudegimo ir visų sluoksnių nudegimo), reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)**

	<b>NexoBrid (žaizdų skaičius)</b>	<b>GS (žaizdų skaičius)</b>
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	41,7 % (20/48)	78,3 % (47/60)
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija, %	25,5 % (n=48)	64,0 % (n=60)

#### **Mišrios žaizdos (dalies sluoksnių nudegimo ir visų sluoksnių nudegimo), kurioms taikomas autogeninis transplantavimas**

	<b>NexoBrid (žaizdų skaičius)</b>	<b>GS (žaizdų skaičius)</b>
<b>Visų mišrių nudegimų pradinės charakteristikos</b>	48 žaizdos	60 žaizdų
<b>Dydis:</b> vidutinio BKPP %	7,43	6,33
<b>Gylis:</b>		
Paviršinis (BKPP %)	0,67	0,92
Gilus dalies sluoksnių nudegimas (BKPP %)	3,85	3,13
Visų sluoksnių nudegimas (BKPP %)	2,90	2,29
Autogeninio transplantavimo dažnis	70,8 % (34/48)	63,3 % (38/60)

Žaizdos ploto, kuriam taikomas autogeninis transplantavimas, %	55,5 % (n=48)	45,8 % (n=60)
--	---------------	---------------

Toliau lentelėje nurodytas laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo nuo žaizdos išvalymo pradžios.\*

Žaizdos tipas	NexoBrid	GS
	Dienų skaičius (vidurkis ± SN) (žaizdų skaičius)	Dienų skaičius (vidurkis ± SN) (žaizdų skaičius)
Visos žaizdos (ITT <sup>1</sup> )	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Žaizdos, kuriose netaikyti autologiniai transplantatai (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Žaizdos, kuriose taikyti autologiniai transplantatai (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Gilau dalies sluoksnių nudegimo žaizdos	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Visų sluoksnių nudegimo žaizdos	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Mišrios žaizdos (gilau dalies sluoksnių nudegimo ir visų sluoksnių nudegimo žaizdos)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Mišrios žaizdos, kuriose netaikyti autologiniai transplantatai	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Mišrios žaizdos, kuriose taikyti autologiniai transplantatai	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

\* Šiuos palyginimus reikia interpretuoti labai atsargiai, nes jie paremti grupėmis, kurios nėra visiškai atrinktos atsitiktinių imčių būdu.

<sup>1</sup> ITT (ketinama gydyti (angl. *Intent To Treat*) populiacija): visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai

Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo yra daugiausia susijęs su gydytojo taikoma žaizdų priežiūros strategija, kai mėginant minimaliai taikyti transplantavimą ir leisti žaizdų sritims, kuriose likę odos, gyti vykstant savaiminei epitelizacijai galima pailginti laiką iki pirmojo autologinio transplantato taikymo (laikas iki autologinio transplantato taikymo: NexoBrid: 14,7 dienos, plg. GS: 5,9 dienos) ir taip pailginti visišką žaizdų užsivėrimą.

#### Vaikų populiacija

Šio tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenų, tiriant vaikų bei paauglių pogrupius, santrauka pateikta toliau. Turimų duomenų nepakanka; jaunesniems kaip 18 metų pacientams NexoBrid vartoti negalima.

	NexoBrid	GS	p vertė
<b>Gilau dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)</b>			
Žaizdų skaičius	23	22	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	21,7 %	68,2 %	0,0017
Žaizdų ploto, kuriam taikoma	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001

ekscizija ar dermabrazija <sup>1</sup> , % (vidurkis ± SN)			
<b>Gilias dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas*</b>			
Žaizdų skaičius	23	22	
Žaizdų, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas, %	21,7 %	31,8 %	0,4447
Žaizdų ploto, kuriam taikomas autogeninis transplantavimas, % (vidurkis ± SN)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
<b>Gilias dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)</b>			
Žaizdų skaičius	29	41	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	20,7 %	78 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija <sup>1</sup> , % (vidurkis ± SN)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
<b>Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo (laikas nuo Informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo**)</b>			
Pacientų skaičius <sup>2</sup>	14	15	
Dienos iki paskutinės žaizdos uždarymo (vidurkis ± SN)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Laikas iki sėkmingo šašų pašalinimo</b>			
Pacientų skaičius	14	15	
Dienos (vidurkis ± SN) nuo sužalojimo	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dienos (vidurkis ± SN) nuo sutikimo	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacientai, kuriems sėkmingo šašų pašalinimo nenustatyta	0	1	

<sup>1</sup> Jei buvo keli chirurginiai seansai, matuojama pirmojo seanso metu.

<sup>2</sup> Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, kuriems yra duomenys apie visišką žaizdų užsivėrimą.

\* Pagal šią vertinamąją baigtį galima įvertinti tik gilias dalies sluoksnių nudegimo žaizdų atvejus be visų sluoksnių nudegimo sričių atvejų, nes esant visų sluoksnių nudegimui visada reikalingas transplantavimas.

\*\* Informuoto asmens sutikimo forma.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti NexoBrid tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant išorinio kūno paviršiaus nudegimus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Sisteminės absorbcijos iš nudegiminės žaizdos apimtis,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC ir bromelaino iš NexoBrid  $t_{1/2}$  buvo tiriama 16 nudegusių pacientų, kuriems buvo dalies sluoksnių (vidurinio ir gilias odos sluoksnių) terminų nudegimų. Vidutinis BKPP buvo 10 %. 60 % gydytų žaizdų ploto sudarė dalies sluoksnių ir visų sluoksnių nudegimai. NexoBrid ant nudegiminės žaizdos buvo vartojamas vieną kartą 2 g NexoBrid miltelių/20 g gelio/100 cm<sup>2</sup> odos doze.

NexoBrid koncentracija serume buvo nustatoma atliekant modifikuotą daugiasluksnę elektrocheminės luminescencijos (ECL) imunologinę analizę.

Buvo vartojama bendra 5–30 g NexoBrid bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato dozė. 4 pacientams, kurie vartojo atitinkamai 5, 9, 12 ir 17 g dozę, nustatyta daug didesnės sisteminės absorbcijos požymių.

15 pacientų grupėje  $C_{max}$  buvo  $6\,020 \pm 5\,020$  ng/ml (vidurkis  $\pm$  SD), intervalas sudarė nuo 888 iki 15 700 ng/ml. 4 pacientams, kuriems buvo didesnės sisteminės absorbcijos požymių, normalizuotos dozės  $C_{max}$  buvo 788-900 ng/ml vienam NexoBrid gramui. Kitiems pacientams normalizuotos dozės  $C_{max}$  buvo 141-523 ng/ml vienam NexoBrid gramui.

NexoBrid pagal licencijos sąlygas vartojusiems žmonėms  $C_{max}$  gali būti 40  $\mu$ g/ml, kai atsižvelgiama į tai, kad farmakokinetika buvo įvertinta tik pacientams su daugiausia paviršiniaisiais nudegimais, vartojusiems pusę maksimalios dozės.

15 pacientų grupėje AUC, praėjus nuo nulio iki 48 valandų po vartojimo ( $AUC_{galut}$ ), buvo  $43\,400 \pm 46\,100$  ng val./ml (vidurkis  $\pm$  SD), intervalas buvo 4 560-167 000 ng val./ml. Pacientams, kuriems buvo didesnės sisteminės absorbcijos požymių, normalizuotos dozės (vienam NexoBrid gramui)  $AUC_{last}$  buvo 4 500-9 820 ng val./ml vienam NexoBrid gramui. Kitiems pacientams normalizuotos dozės  $AUC_{galut}$  buvo 887-3 930 ng val./ml vienam NexoBrid gramui.

Šie  $C_{max}$  ir  $AUC_{galut}$  rezultatai rodo, kad sisteminė absorbcija gali priklausyti nuo taikomos NexoBrid dozės (proporcingai dengiamam žaizdų plotui) ir kitų, nuo paciento priklausančių veiksnių.

10 iš 15 pacientų  $T_{max}$  buvo 2 valandos; 5 pacientams  $T_{max}$  buvo 4 valandos.

#### Pasiskirstymas

Remiantis literatūros duomenimis, maždaug 50 % bromelaino jungiasi su žmogaus plazmos antiproteinazių  $\alpha_2$  makroglobulinu ir  $\alpha_1$  antichimotripsinu.

#### Eliminacija

Galutinis pusinės eliminacijos laikas (nustatytas naudojant 12 pacientų duomenis, gautus praėjus 16-48 valandoms po dozės vartojimo) buvo  $11,7 \pm 3,5$  valandos (vidurkis  $\pm$  SD), intervalas buvo nuo 8,5 iki 19,9 valandų.

#### Vaikų populiacija

Farmakokinetikos parametrai ir absorbcijos apimtis vaikams neištirti.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vartojant NexoBrid ant nepažeistos miniatiūrinių kiaulių odos, preparatas buvo toleruojamas gerai, tačiau vartojant ant pažeistos (nutrintos) odos, sukėlė sunkų dirginimą ir skausmą.

Miniatiūrinėms kiaulėms iki 12 mg/kg (*pasiekiant koncentraciją plazmoje, 2,5 karto didesnę už koncentraciją žmogaus plazmoje po kliniškai siūlomos dozės, taikomos 15 % BKPP, vartojimo*) dozėmis skiriama vienkartinė iš NexoBrid miltelių paruošto tirpalo intraveninė infuzija buvo toleruojama gerai, tačiau didesnės dozės buvo aiškiai toksinės ir keliuose audiniuose sukėlė kraujosruvas. Trys pirmosios paršeliams iki 12 mg/kg dozėmis kas trečią dieną skiriamos kartotinės intraveninės injekcijos buvo toleruojamos gerai, tačiau po likusių trijų injekcijų pastebėta klinikinių toksinio poveikio požymių (pvz., kraujavimas keliuose organuose). Toks poveikis gali pasireikšti ir po 2 savaičių gijimo laikotarpio.

Su žiurkėmis ir triušiais atliekamų embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų metu leidžiant NexoBrid į veną, netiesioginio ir tiesioginio toksinio poveikio besivystančiam embrionui/vaisiui nenustatyta. Tačiau ekspozicija patelėms buvo daug mažesnė už maksimalią ekspoziciją, nustatytą klinikinių tyrimų metu (10–500 kartų mažesnė už AUC žmogui, 3–50 kartų mažesnė už  $C_{max}$  žmogui). Kadangi patinai ir patelės NexoBrid toleravo blogai, šie tyrimai nėra laikomi reikšmingais vertinant riziką žmogui. Standartinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu NexoBrid genotoksiškumo nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### NexoBrid milteliai

Amonio sulfatas

Acto rūgštis

#### Gelis

Karbomeras 980

Dinatrio fosfatas, bevandenis

Natrio hidroksidas

Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Prieš vartojant NexoBrid žaizdos srityje reikia pašalinti vietiškai vartojamus vaistinius preparatus (pvz., sidabro sulfadiaziną ar joduotą povidoną). Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali trikdyti NexoBrid veikimą ir taip mažinti jo veiksmingumą.

Šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais ir kadangi sumaišius preparatą jo fermentų aktyvumas vis labiau mažėja, paruoštą preparatą reikia vartoti nedelsiant (per 15 minučių).

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2°C – 8°C).

Laikyti stačią, kad gelis būtų buteliuko apačioje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

2 g miltelių flakone (II tipo stiklo), užkimštame bromobutilo gumos kamščiu ir uždengtame aliuminio dangteliu bei 20 g gelio buteliuke (borosilikato, I tipo stiklo), užkimštame gumos kamščiu ir uždengtame užsukamu, nuo sugadinimo apsaugotu polipropileno dangteliu.

Pakuotėje yra 1 miltelių flakonas ir 1 gelio buteliukas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Nustatyta bromelaino profesinės ekspozicijos, sukėlusios jautrumo padidėjimą, atvejų. Jautrumo padidėjimas galėjo pasireikšti dėl bromelaino miltelių įkvėpimo. Tarp alerginių reakcijų į bromelainą buvo anafilaksinės reakcijos ir kitos greito tipo reakcijos su tokiais požymiais, kaip bronchų spazmas, angioneurozinė edema, dilgėlinė ir gleivinės bei virškinimo trakto reakcijos. Į tai reikia atsižvelgti maišant NexoBrid miltelius su geliu. Miltelių negalima įkvėpti. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Reikia vengti atsitiktinio patekimo į akis. Patekus preparato į akis, reikia plauti akis gausiu vandens kiekiu ne trumpiau kaip 15 minučių. Patekus ant odos, reikia nuplauti NexoBrid vandeniu.

### NexoBrid gelio ruošimas (miltelių sumaišymas su geliu)

- NexoBrid milteliai ir gelis yra sterilūs. Maišant miltelius su geliu, reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
- Miltelių flakoną reikia atidaryti atsargiai nuplėšiant aliuminio dangtelį ir nuimant guminį kamštį.
- Atidarant gelio buteliuką reikia įsitikinti, kad buteliuko dangtelis yra atskiriamas nuo pirmojo atidarymo kontrolės žiedo. Jei prieš atidarant pirmojo atidarymo kontrolės žiedas jau yra atskirtas nuo dangtelio, gelio buteliuką reikia išmesti ir naudoti kitą, naują gelio buteliuką.
- Tada milteliai perpilami į atitinkamą gelio buteliuką.
- Miltelius ir gelį reikia gerai išmaišyti, kol gausis vienalytis, šviesiai gelsvas ar rusvas mišinys. Tam paprastai miltelius ir gelį reikia maišyti 1–2 minutes.
- Gelį reikia ruošti ties paciento lovos kraštu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

MediWound Germany GmbH  
Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Vokietija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/803/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2012 m. gruodžio 18 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2017 m. lapkričio 10 d

## **10. TEKSTO PERZIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NexoBrid 5 g milteliai ir gelis geliui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 5 g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato, sumaišius tai atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato (arba 5 g/55 g gelio).

Proteoliziniai fermentai yra fermentų mišinys, gautas iš *Ananas comosus* (ananaso augalo) stiebų.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir gelis geliui.

Milteliai yra balkšvos arba šviesiai gelsvai rudos spalvos. Gelis yra skaidrus ir bespalvis.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

NexoBrid skirtas šašo šalinimui suaugusiesiems, kuriems yra gilus dalies sluoksnių ar visų odos sluoksnių terminis nudegimas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

NexoBrid turi tepti tik kvalifikuoti sveikatos priežiūros specialistai specialiuose nudegimų centruose.

#### Dozavimas

5 g NexoBrid milteliai, sumaišyti su 50 g gelio, tepami ant 250 cm<sup>2</sup> nudegiminės žaizdos srities.

NexoBrid gydomas bendras žaizdų plotas turi sudaryti ne daugiau kaip 15 % bendro kūno paviršiaus ploto (BKPP) (taip pat žr.4.4 skyrių „Koagulopatija“).

NexoBrid turi likti sąlytyje su nudegimu 4 valandas. Šiuo metu informacijos apie NexoBrid vartojimą srityse, kuriose po pirmojo vartojimo išliko šašas, yra labai nedaug.

Tepti preparatą antrą kartą ir daugiau nerekomenduojama.

#### Tam tikros populiacijos

##### *Sutrikusi inkstų veikla*

Duomenų apie NexoBrid vartojimą pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, nėra. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

##### *Sutrikusi kepenų veikla*

Duomenų apie NexoBrid vartojimą pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, nėra. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

#### *Senyvi pacientai*

NexoBrid vartojimo senyviems (> 65 metų) pacientams patirtis yra nedidelė. Vertinant naudą ir riziką senyviems pacientams, reikia atsižvelgti į didesnę gretutinių ligų dažnį ar gydymą kitais vaistiniais preparatais. Dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

NexoBrid saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. NexoBrid nėra skirtas vartoti jaunesniems nei 18 metų pacientams.

#### Vartojimo metodas

Vartoti ant odos.

Prieš vartojant miltelius reikia sumaišyti su geliu, kad gautųsi vienalytis gelis.

NexoBrid reikia tepti ant švarios ir drėgnos žaizdos srities, kurioje nėra keratino sluoksnio (pašalintos pūsles).

Prieš vartojant NexoBrid žaizdos srityje reikia pašalinti vietiškai vartojamus vaistinius preparatus (pvz., sidabro sulfadiaziną ar povidono jodą) ir nuvalyti žaizdą.

NexoBrid gelio ruošimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

#### *Paciento ir žaizdos srities ruošimas*

NexoBrid gydomas bendras žaizdų plotas gali sudaryti ne daugiau kaip 15 % BKPP (taip pat žr.4.4 skyrių „Koagulopatija“).

- Turi būti taikomas skausmo malšinimas, paprastai taikomas didelio perrišimo atveju; jį reikia pradėti likus ne mažiau kaip 15 minučių iki NexoBrid vartojimo.
- Reikia gerai nuvalyti žaizdą ir žaizdos srityje pašalinti paviršinį keratino sluoksnį arba pūslės, nes keratinas izoliuoja šašą nuo tiesioginio kontakto su NexoBrid ir šiam vaistui trukdo pašalinti šašą.
- Reikia uždėti ir 2 valandas palaikyti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį.
- Prieš vartojant NexoBrid reikia pašalinti visus vietiškai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali trikdyti NexoBrid veikimą ir taip mažinti jo veiksmingumą.
- Aplink sritį, nuo kurios norite nuimti šašą, reikia užtepti sterilaus parafino tepalo lipnų barjerą, tepant jį kelių centimetrų atstumu nuo gydomos srities (naudodami dozatorių). Parafino sluoksnis neturi tiesiogiai liestis su gydoma sritimi, kad būtų išvengta šašo padengimo, taigi ir šašo izoliavimo nuo tiesioginio kontakto su NexoBrid.  
Kad būtų išvengta galimo nutrintos odos dirginimo dėl netinkamo sąlyčio su NexoBrid, tokias sritis ir galimo kraujavimo iš žaizdos vietos, tokias tiesioginės žaizdos sritis kaip įpjovimų ar escharotomijos pjūvių vietos galima apsaugoti sterilaus riebaus tepalo arba riebaus tvarsčio (pvz., petrolato binto) sluoksniu.
- Reikia užpurkšti ant nudegiminės žaizdos sterilaus izotoninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo. Vartojimo metu žaizdą reikia laikyti drėgną.

#### *NexoBrid vartojimas*

- Per 15 minučių nuo sumaišymo NexoBrid reikia užtepti vietiškai ant sudrėkintos nudegiminės žaizdos 1,5–3 milimetrų storio.
- Tada žaizdą reikia padengti steriliu sandarinamosios plėvelės tvarsčiu, kuris prilimpa prie sterilios lipnios barjerinės medžiagos, naudojamos kaip aprašyta pirmiau pateiktuose

nurodymuose (žr. *Paciento ir žaizdos srities ruošimas*). NexoBrid gelis turi užpildyti visą sandarinamąjį tvarstį; reikia užtikrinti, kad po šiuo sandarinamuoju tvarsčiu neliktų oro. Švelniai prispausdami sandarinamąjį tvarstį sąlyčio su lipniu barjeru srityje, užtikrinsite sandarinamosios plėvelės ir sterilios lipnios barjerinės medžiagos sukibimą bei viso NexoBrid sulaikymą gydomoje srityje.

- Sutvarstyta žaizdą reikia padengti laisvu, storu puriu tvarsčiu, kuris prilaikomas bintu.
- Tvarstis turi likti ant žaizdos 4 valandas.

#### *NexoBrid pašalinimas*

- Reikia skirti tinkamus profilaktinius skausmo malšinamuosius vaistinius preparatus.
- Po 4 valandų gydymo NexoBrid reikia nuimti sandarinamąjį tvarstį, laikantis aseptikos reikalavimų.
- Lipnųjį barjerą reikia nuimti steriliu instrumentu bukais galais (pvz., liežuvio prispaudikliu).
- Reikia pašalinti nuo žaizdos atmirkusį šašą, nubraukiant jį steriliu instrumentu bukais galais.
- Reikia gerai nuvalyti žaizdą pirma dideliu steriliu sausu tamponu arba servetėle, po to steriliu tamponu arba servetėle, sumirkytais steriliame izotoniniame natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpale. Reikia trinti gydomą sritį, kol atsiras rausvas paviršius su kraujuojančiais taškeliais arba balkšvi audiniai. Trinant nepavyks pašalinti prilipusio neatmirkusio šašo srityse, kuriose šašas liko.
- Reikia uždėti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį ir palaikyti dar 2 valandas.

#### *Žaizdos priežiūra po išvalymo*

- Siekiant išvengti išdžiūvimo ir (arba) pseudošašų ir (arba) infekcijos atsiradimo, išvalytą sritį reikia nedelsiant padengti laikiniais ar nuolatiniais odos pakaitalais arba tvarsčiais.
- Prieš uždėdant ant šviežiai fermentais išvalytos odos nuolatinę odos dangą arba laikiną odos pakaitalą, reikia uždėti drėgmę sugeriantį tvarstį.
- Prieš uždėdant transplantatą arba pagrindinį tvarstį, būtina nuvalyti ir atnaujinti išvalytą paviršių, pavyzdžiui, nubraukiant ar nugrandant, kad tvarstis priliptų.
- Žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid. Taip pat reikia apsvarstyti galimybę kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid ant gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų uždėti nuolatinės odos dangas (pvz., autogeninius transplantatus).  
Žr. 4.4 skyrių.

Kiekvieną NexoBrid flakoną, gelį arba paruoštą gelį reikia naudoti tik vienam pacientui.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, ananasams arba papainui (taip pat žr. 4.4 skyrių) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas sistemiskai absorbuojamas iš nudegiminių žaizdų sričių (žr. 5.2 skyrių).

NexoBrid nerekomenduojama vartoti:

- ant kiaurymių nudegiminių žaizdų, kuriose valant žaizdą bus arba gali būti veikiami svetimkūniai (pvz., implantai, širdies stimulatorius ir šuntai) ir (arba) gyvybiškai svarbūs organai (pvz., didesnės kraujagyslės, akys);
- ant cheminių nudegimų žaizdų;
- ant žaizdų, užterštų radioaktyviomis ir kitomis pavojingomis medžiagomis, kad būtų išvengta neprognozuojamų reakcijų su preparatu ir padidėjusios kenksmingos medžiagos paskleidimo rizikos.

### Vartojimas pacientams, sergantiems širdies ir plaučių bei plaučių liga

Pacientams, sergantiems širdies ir plaučių bei plaučių liga, įskaitant plaučių nudegiminę traumą ir įtariamą plaučių nudegiminę traumą, NexoBrid reikia vartoti atsargiai.

Vartojant NexoBrid, reikia laikytis bendrųjų tinkamos nudegiminių žaizdų priežiūros principų. Tarp šių principų yra tinkamas žaizdos uždengimas, kadangi yra neapsaugoti audiniai.

### Nudegimai, kuriems vartojimo patirties nepakanka arba nėra

Nėra NexoBrid vartojimo patirties gydant:

- tarpvietės ir lyties organų nudegimus;
- elektros nudegimus.

Nepakanka informacijos apie NexoBrid vartojimą ant veido nudegiminių žaizdų. Gydant veido nudegimus reikia kruopščiai apsaugoti akis naudojant lipnų barjerą sudarantį vazelininį tepalą

Tokiems pacientams NexoBrid reikia vartoti atsargiai.

Duomenų apie farmakokinetiką pacientams, kurių BKPP sudaro daugiau kaip 15 % BKPP, yra nedaug. Saugumo dėlei (taip pat žr. 4.4 skyrių, „Koagulopatija“), NexoBrid turi būti nevartojama ant didesnio negu 15 % bendro kūno paviršiaus ploto (BKPP),.

### Žaizdų komplikacijų prevencija

NexoBrid tyrimų metu žaizdoms su matomais odos likučiais buvo sudarytos sąlygos užgyti savaiminės epitelizacijos būdu. Keliais atvejais žaizda nepakankamai užgijo ir vėliau prireikė naudoti autogeninius transplantatus, dėl to labai sulėtėjo žaizdos užsivėrimas ir padidėjo su žaizda susijusių komplikacijų rizika. Todėl žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid (tyrimo rezultatai pateikti 5.1 skyriuje). Taip pat reikia apsvarstyti galimybę kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid ant gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų uždėti nuolatinės odos dangas (pvz., autogeninius transplantatus). Taip pat žr. 4.2 ir 4.8 skyrius.

Kaip ir chirurgiškai tvarkant žaizdos paviršių, norint išvengti išdžiūvimo ir (arba) pseudošaušų ir (arba) infekcijos atsiradimo, išvalytą sritį reikia nedelsiant padengti laikiniais ar nuolatiniais odos pakaitalais arba tvarščiais. Naudojant nuolatinę odos dangą (pvz., autogeninį transplantatą) arba laikiną odos pakaitalą (pvz., alogeninį transplantatą) šviežiai fermentais išvalytoje srityje, būtina nuvalyti ir atnaujinti išvalytą paviršių, pvz., nubraukiant ar nugrاندant, kad tvarstis priliptų.

### Akių apsauga

Reikia vengti tiesioginio sąlyčio su akimis. Jei yra sąlyčio su akimis rizika, paciento akis reikia apsaugoti riebiu akių tepalu.

Patekus preparato į akis, plaukite akis gausiu vandens kiekiu ne trumpiau kaip 15 minučių.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos, poveikis odai

Gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, tarp jų anafilaksiją (su tokiais požymiais, kaip išbėrimas, eritema, hipotenzija, tachikardija), pasitaikiusias pacientams, kurių žaizdos buvo valomos NexoBrid. Literatūroje yra nurodomos alerginės reakcijos į bromelainą (tarp jų anafilaksinės reakcijos ir kitos greito tipo reakcijos su tokiais požymiais, kaip bronchų spazmas, angioneurozinė edema, dilgėlinė ir gleivinės bei virškinimo trakto reakcijos). Be to, gauta pranešimų apie uždelsto tipo alerginę odos reakciją (cheilitą) po ilgesnės trukmės ekspozicijos per odą (burnos skalavimo), taip pat įtariamą jautrumo padidėjimą po ekspozicijos per burną ir kartotinės profesinės ekspozicijos per kvėpavimo takus.

Į NexoBrid (baltymų produkto) gebėjimą sukelti jautrumo padidėjimą reikia atsižvelgti, kai vėliau pacientai kartotinai vartoja preparatus, kurių sudėtyje yra bromelaino. Vartoti NexoBrid tolesniam nudegiminių sužalojimų nerekomenduojama.

Ekspozicijos per odą atveju NexoBrid reikia nuplauti vandeniu, kad sumažėtų odos jautrumo padidėjimo tikimybė (žr. 6.6 skyrių).

### Kryžminis jautrumas

Literatūroje nurodomas kryžminis jautrumas tarp bromelaino ir papaino, taip pat latekso baltymų (vadinamas latekso-vaisių sindromu), bičių nuodų ir alyvmedžių žiedadulkių.

### Koagulopatija

Nežinoma, ar NexoBrid vartojimas turi kliniškai reikšmingą poveikį hemostazei.

Po geriamojo bromelaino vartojimo kaip galimas poveikis literatūroje nurodomas širdies ritmo padažnėjimas (įskaitant tachikardiją), trombocitų agregacijos bei fibrinogeno kiekio plazmoje sumažėjimas ir nedidelis dalinio tromboplastino laiko bei protrombino laiko pailgėjimas. *In vitro* ir tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad bromelainas taip pat gali skatinti fibrinolizę. NexoBrid klinikinių tyrimų metu padidėjusio polinkio kraujuoti ar kraujavimo žaizdos išvalymo vietoje nenustatyta.

NexoBrid reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems nustatyti kraujo krešėjimo sutrikimai, mažas trombocitų skaičius ir padidėjusi kraujavimo dėl kitų priežasčių, pvz., skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų bei sepsio, rizika.

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia galimi koaguliacijos požymiai.

### Stebėjimas

Be įprasto nudegusių pacientų stebėjimo (pvz., pagrindinių organizmo būklės rodiklių, tūrio/vandens/elektrolitų būklės, klinikinės kraujo analizės, albumino serume ir kepenų fermentų kiekio stebėjimo), reikia stebėti, ar NexoBrid gydomiems pacientams nepasireiškia:

- kūno temperatūros pakilimas;
- vietinių ir sisteminių uždegiminių bei infekcinių procesų požymiai;
- būklės, kurias gali sukelti arba pasunkinti premedikacijai skiriami analgetikai (pvz., skrandžio išsiplėtimas, pykinimas ir staigus vėmimo rizika, vidurių užkietėjimas) arba profilaktiškai skiriami antibiotikai (pvz., viduriavimas);
- vietinių arba sisteminių alerginių reakcijų požymiai;
- galimas poveikis hemostazei (žr. pirmiau).

### Vietišškai pavartotų antibakterinių vaistinių preparatų pašalinimas prieš vartojant NexoBrid

Prieš vartojant NexoBrid reikia pašalinti visus vietišškai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali trikdyti NexoBrid veikimą ir taip mažinti jo veiksmingumą.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

NexoBrid sąveikos tyrimų neatlikta.

Po geriamojo bromelaino vartojimo kaip galimas poveikis nustatytas trombocitų agregacijos bei fibrinogeno kiekio plazmoje sumažėjimas ir nedidelis dalinio tromboplastino laiko ir protrombino laiko pailgėjimas. *In vitro* ir tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad bromelainas taip pat gali skatinti fibrinolizę. Todėl skiriant tuo pat metu vartoti vaistinius preparatus, veikiančius krešėjimą, reikalingas atsargumas ir stebėjimas. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Absorbuotas NexoBrid yra citochromo P 450 2C8 (CYP2C8) bei P450 2C9 (CYP2C9) inhibitorius. Į tai reikia atsižvelgti skiriant NexoBrid pacientams, kurie vartoja CYP2C8 substratus (įskaitant amiodaroną, amodiakviną, chlorokviną, fluvastatiną, paklitakselį, pioglitazoną, repaglinidą, rozigitazoną, sorafenibą ir torazemidą) ir CYP2C9 substratus (įskaitant ibuprofeną, tolbutamidą, glipizidą, losartaną, celekoksibą, varfariną ir fenitoiną).

Vietišškai vartojami antibakteriniai vaistiniai preparatai (pvz., sidabro sulfadiazinas arba joduotas povidonas) gali mažinti NexoBrid veiksmingumą (žr. 4.4 skyrių).

Bromelainas gali stiprinti fluorouracilo ir vinkristino veikimą. Reikia stebėti pacientus dėl padidėjusio toksiškumo.

Bromelainas gali stiprinti hipotenzinį AKF inhibitorių poveikį ir taip kraujospūdį sumažinti labiau, nei tikimasi. Reikia stebėti AKF inhibitorius vartojančių pacientų kraujo spaudimą. Bromelainas gali didinti mieguistumą, kurį sukelia kai kurie vaistiniai preparatai (pvz., benzodiazepinai, barbitūratai, narkotikai ir antidepresantai). Į tai būtina atsižvelgti dozuojant šiuos vaistinius preparatus.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie NexoBrid vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima tinkamai įvertinti NexoBrid gebėjimą trikdyti embriono ir (arba) vaisiaus vystymąsi (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi NexoBrid vartojimo veiksmingumas dar neiširtas, NexoBrid nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

##### Žindymas

Nežinoma, ar bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Pradėjus vartoti NexoBrid žindymą reikia nutraukti ne mažiau kaip 4 dienoms.

##### Vaisingumas

Tyrimų, skirtų Nexobrid poveikiui vaisingumui įvertinti, neatlikta.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Duomenys neaktualūs.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo savybių santrauka

Vartojant NexoBrid dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo vietinis skausmas ir trumpalaikis karščiavimas/hipertermija. Kai vartojant NexoBrid buvo atliekamas rekomenduojamas profilaktinis skausmo malšinimas, paprastai taikomas didelio perrišimo atveju nudegusiems pacientams, taip pat gydomos srities apdorojimas antibakteriniu tirpalu prieš tepant NexoBrid ir paskui (žr. 4.2 skyrių), skausmas nustatytas 3,6 % pacientų, karščiavimas/hipertermija nustatyta 19,1 % pacientų. Netaikant minėtų atsargumo priemonių, skausmo ir karščiavimo/hipertermijos dažnis buvo didesnis (žr. toliau).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Toliau nurodytas dažnis apibrėžiamas taip:

Labai dažni ( $\geq 1/10$ )

Dažni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ )

Reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ )

Labai reti ( $< 1/10\ 000$ )

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Toliau nurodytas nepageidaujamų reakcijų dažnis atspindi NexoBrid vartojimą šašams nuo gilaus dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo pašalinti taikant gydymą su profilaktiškai vietiškai skiriamais antibakteriniais preparatais ir rekomenduojamu skausmo malšinimu, taip pat 4 valandoms po NexoBrid vartojimo uždengiant žaizdos sritį sandarinamuoju tvarsčiu, skirtu NexoBrid ant žaizdos sulaikyti.

Žvaigždutė (\*) rodo, kad po nepageidaujamų reakcijų sąrašu pateikiama papildoma informacija apie atitinkamą nepageidaujamą reakciją.

#### *Infekcijos ir infestacijos*

Dažni: žaizdos infekcija

#### *Odos ir poodinio audinio sutrikimai*

Dažni: Žaizdos komplikacija\*

#### *Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*

Labai dažni: karščiavimas, hipertermija\*

Dažni: vietinis skausmas\*

#### *Imuninės sistemos sutrikimai*

Nežinomas dažnis: sunkios alerginės reakcijos, tarp jų anafilaksija

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Karščiavimas/hipertermija*

Atliekant tyrimus, kurių metu gydoma sritis prieš užtepant NexoBrid ir paskui kaip įprasta buvo apdorojama antibakteriniu tirpalu (žr. 4.2 skyrių), karščiavimas arba hipertermija nustatyta 19,1 % NexoBrid gydytų pacientų ir 15,8 % kontrolinės grupės pacientų, gydytų pagal gydymo standartą. NexoBrid grupėje šis reiškinys buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus atitinkamai 9,1 %, 9,1 % ir 0 % pacientų.

Atliekant tyrimus, kurių metu gydoma sritis nebuvo apdorojama antibakteriniu tirpalu, karščiavimas arba hipertermija nustatyta 35,6 % NexoBrid gydytų pacientų, palyginti su 18,6 % kontrolinės grupės pacientų. NexoBrid grupėje šis reiškinys buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus atitinkamai 30,0 %, 5,6 % ir 1,1 % pacientų.

#### *Skausmas*

Atliekant tyrimus, kurių metu NexoBrid gydomiems pacientams buvo taikomas rekomenduojamas profilaktinis nuskausminimas, paprastai taikomas nudegusiems pacientams didelio perrišimo atveju (žr. 4.2 skyrių), vietinis skausmas nustatytas 3,6 % NexoBrid gydytų pacientų ir 4,0 % kontrolinės grupės pacientų, gydytų pagal gydymo standartą. NexoBrid grupėje šis reiškinys buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus atitinkamai 0,9 %, 0,9 % ir 1,8 % pacientų.

Atliekant tyrimus, kurių metu NexoBrid gydomiems pacientams nuskausminimas buvo taikomas pagal poreikį, vietinis skausmas nustatytas 23,3 % NexoBrid gydomų pacientų ir 11,4 % kontrolinės grupės pacientų. NexoBrid grupėje šis reiškinys buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus atitinkamai 6,7 %, 7,8 % ir 8,9 % pacientų.

#### *Žaizdų komplikacijos*

2 ir 3 fazių klinikinių tyrimų metu tam tikrų tipų žaizdų komplikacijos dažniau nustatytos NexoBrid grupėje nei grupėje, gydytoje pagal tyrimo centrų gydymo standartą (GS). Tarp šių reiškinių buvo: žaizdos pagilėjimas arba išdžiūvimas (irimas) 5 pacientams (2,4 %) vartojant NexoBrid ir 0 gydant pagal GS, taip pat (dalinis) transplantato neprigijimas 6 pacientams (2,9 %) vartojant NexoBrid ir 2 (1,6 %) gydant pagal GS (žr. 4.4 skyrių).

#### Sisteminės infekcijos

2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų metu sisteminės infekcijos (nesusijusios su žaizdomis, pvz., šlapimo takų infekcijos, virusinės infekcijos) dažniau nustatytos NexoBrid grupėje (0,147 atvejo vienam pacientui) nei grupėje, gydytoje pagal GS (0,079 atvejo vienam pacientui).

#### Vaikų populiacija

Vartojimo vaikų populiacijai saugumo duomenų nepakanka. Remiantis šiais duomenimis, tikėtina, kad bendros saugumo savybės 4 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams yra panašios kaip suaugusiesiems.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

### **4.9 Perdozavimas**

Pacientų, kuriems yra gilus dalies sluoksnių nudegimas ir (arba) visų sluoksnių nudegimas, gydymas bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu, paruoštu, naudojant miltelius ir gelį santykiu 1:5 (0,16 g vienam gramui sumaišyto gelio), klinikinio tyrimo metu nesąlygojo didelių saugumo rezultatų skirtumų, palyginti su gydymu bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu, paruoštu naudojant miltelius ir gelį santykiu 1:10 (0,09 g 1 g sumaišyto gelio).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai žaizdoms ir opoms gydyti, proteoliziniai baltymai;  
ATC kodas – D03BA03

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas yra žaizdas valantis preparatas, vartojamas šašui vietiskai pašalinti esant giliems dalies sluoksnių ir (arba) visų sluoksnių nudegimams.

#### Veikimo mechanizmas

NexoBrid sudėtyje esančių fermentų mišinys atmirko nudegiminės žaizdos šašą. Specifiniai šį poveikį sukiantys komponentai nenustatyti. Pagrindinė sudedamoji dalis yra stiebų bromelainas.

#### Klinikinis veiksmingumas

Klinikinių tyrimų vystymo programoje bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu buvo gydomi iš viso 362 pacientai.



NexoBrid veiksmingumas žmonėms buvo vertinamas, lyginant su gydymo standartu, atliekant atsitiktinių imčių, daugiacentrį, tarptautinį, atvirąjį, patvirtinamąjį 3 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo hospitalizuoti pacientai, kurių gilūs dalies sluoksnių nudegimai ir (arba) visų sluoksnių nudegimai sudarė 5–30 % bendro kūno paviršiaus ploto (BKPP), tačiau bendrai nudegiminės žaizdos sudarė ne daugiau kaip 30 % BKPP.

NexoBrid (2 g/100 cm<sup>2</sup>, atitinka 0,02 g/cm<sup>2</sup>) buvo vartojamas, kaip aprašyta 4.2 skyriuje.

Gydymo standartą sudarė pirminė chirurginė ekscizija ir (arba) nechirurginis išvalymas vietinio poveikio vaistiniaisiais preparatais, skatinančiais šašo atmirkimą ir autolizę pagal kiekvieno tyrimo centro standartinę praktiką.

Amžiaus intervalas NexoBrid gydytoje grupėje buvo 4,4–55,7 metų. Amžiaus intervalas pagal gydymo standartą gydytoje grupėje buvo 5,1–55,7 metų.

Šašų šalinimo veiksmingumas buvo vertinamas, nustatant su šašais likusio žaizdų ploto, kuriame tolesniam šašų šalinimui reikėjo taikyti eksciziją arba dermabraziją, procentinę dalį ir žaizdų, kurioms buvo reikalingas toks chirurginis šalinimas, procentinę dalį.

Poveikis šašų pašalinimo laikui buvo vertinamas pacientams, kuriems šašai buvo sėkmingai pašalinti (iš viso nuo visų paciento žaizdų pašalinta ne mažiau kaip 90 % šašų), nustatant laiką nuo sužalojimo ir nuo informuoto asmens sutikimo iki sėkmingo pašalinimo.

Veiksmingumo analizei sudėtinės pagrindinės vertinamosios baigtys buvo šios:

- gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų, kuriose reikėjo taikyti eksciziją arba dermabraziją, procentinė dalis ir
- gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų, kuriose reikėjo taikyti autogeninį transplantavimą, procentinė dalis.

Pagal šią vertinamąją baigtį galima įvertinti tik gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų atvejus be visų sluoksnių nudegimo sričių atvejų, nes esant visų sluoksnių nudegimui visada reikalingas transplantavimas.

Šio tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenų, tiriant bendrai visas amžiaus grupes ir vaikų bei paauglių pogrupius, santrauka pateikta toliau.

	<b>NexoBrid</b>	<b>GS</b>	<b>p vertė</b>
<b>Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)</b>			
Žaizdų skaičius	106	88	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	15,1 %	62,5 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija <sup>1</sup> , % (vidurkis ± SN)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Gilaus dalies sluoksnių storio nudegimo žaizdos, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas*</b>			
Žaizdų skaičius	106	88	
Žaizdų, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas, %	17,9 %	34,1 %	0,0099
Žaizdų ploto, kuriam taikomas autogeninis transplantavimas, % (vidurkis ± SN)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
<b>Gilaus dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)</b>			
Žaizdų skaičius	163	170	
Žaizdų, reikalaujančių	24,5 %	70,0 %	<0,0001

operacijos, %			
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija <sup>1</sup> , % (vidurkis ± SN)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo (laikas nuo Informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo**)</b>			
Pacientų skaičius <sup>2</sup>	70	78	
Dienos iki paskutinės žaizdos užsivėrimo (vidurkis ± SN)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Laikas iki sėkmingo šašų pašalinimo</b>			
Pacientų skaičius	67	73	
Dienos (vidurkis ± SN) nuo sužalojimo	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dienos (vidurkis ± SN) nuo sutikimo	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Pacientai, kuriems sėkmingo šašų pašalinimo nenustatyta	7	8	

<sup>1</sup> Jei buvo keli chirurginiai seansai, matuojama pirmojo seanso metu.

<sup>2</sup> Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, kuriems yra duomenys apie visišką žaizdų užsivėrimą.

\*Pagal šią vertinamąją baigtį galima įvertinti tik gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų atvejus be visų sluoksnių nudegimo sričių atvejų, nes esant visų sluoksnių nudegimui visada reikalingas transplantavimas.

\*\* Informuoto asmens sutikimo forma.

Mišrių žaizdų palyginimus reikia interpretuoti labai atsargiai, nes jie paremti grupėmis, kurios nėra visiškai atrinktos atsitiktinių imčių būdu; NexoBrid gydytos mišrios žaizdos apskritai buvo didesnės, taip pat buvo didesnis visų sluoksnių nudegimo plotas.

#### **Mišrios žaizdos (dalies sluoksnių nudegimo ir visų sluoksnių nudegimo), reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)**

	<b>NexoBrid (žaizdų skaičius)</b>	<b>GS (žaizdų skaičius)</b>
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	41,7 % (20/48)	78,3 % (47/60)
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija, %	25,5 % (n=48)	64,0 % (n=60)

#### **Mišrios žaizdos (dalies sluoksnių nudegimo ir visų sluoksnių nudegimo), kurioms taikomas autogeninis transplantavimas**

	<b>NexoBrid (žaizdų skaičius)</b>	<b>GS (žaizdų skaičius)</b>
<b>Visų mišrių nudegimų pradinės charakteristikos</b>	48 žaizdos	60 žaizdų
<b>Dydis:</b> vidutinio BKPP %	7,43	6,33
<b>Gylis:</b>		
Paviršinis (BKPP %)	0,67	0,92
Gilus dalies sluoksnių nudegimas (BKPP %)	3,85	3,13
Visų sluoksnių nudegimas (BKPP %)	2,90	2,29
Autogeninio transplantavimo dažnis	70,8 % (34/48)	63,3 % (38/60)
Žaizdos ploto, kuriam taikomas autogeninis transplantavimas, %	55,5 % (n=48)	45,8 % (n=60)

Toliau lentelėje nurodytas laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo nuo žaizdos išvalymo pradžios.\*

<b>Žaizdos tipas</b>	<b>NexoBrid</b>	<b>GS</b>
	<b>Dienų skaičius (vidurkis ± SN) (žaizdų skaičius)</b>	<b>Dienų skaičius (vidurkis ± SN) (žaizdų skaičius)</b>
Visos žaizdos (ITT <sup>1</sup> )	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Žaizdos, kuriose netaikyti autologiniai transplantatai (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Žaizdos, kuriose taikyti autologiniai transplantatai (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Visų sluoksnių nudegimo žaizdos	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Mišrios žaizdos (gilaus dalies sluoksnių nudegimo ir visų sluoksnių nudegimo žaizdos)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Mišrios žaizdos, kuriose netaikyti autologiniai transplantatai	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Mišrios žaizdos, kuriose taikyti autologiniai transplantatai	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

\* Šiuos palyginimus reikia interpretuoti labai atsargiai, nes jie paremti grupėmis, kurios nėra visiškai atrinktos atsitiktinių imčių būdu.

<sup>1</sup> ITT (ketinama gydyti (angl. *Intent To Treat*) populiacija): visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai

Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo yra daugiausia susijęs su gydytojo taikoma žaizdų priežiūros strategija, kai mėginant minimaliai taikyti transplantavimą ir leisti žaizdų sritims, kuriose likę odos, gyti vykstant savaiminei epitelizacijai galima pailginti laiką iki pirmojo autologinio transplantato taikymo (laikas iki autologinio transplantato taikymo: NexoBrid: 14,7 dienos, plg. GS: 5,9 dienos) ir taip pailginti visišką žaizdų užsivėrimą.

#### *Vaikų populiacija*

Šio tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenų, tiriant vaikų bei paauglių pogrupius, santrauka pateikta toliau. Turimų duomenų nepakanka; jaunesniems kaip 18 metų pacientams NexoBrid vartoti negalima.

	<b>NexoBrid</b>	<b>GS</b>	<b>p vertė</b>
<b>Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)</b>			
Žaizdų skaičius	23	22	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	21,7 %	68,2 %	0,0017
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija <sup>1</sup> , % (vidurkis ± SN)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
<b>Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, kurioms taikomas autogeninis</b>			

<b>transplantavimas*</b>			
Žaizdų skaičius	23	22	
Žaizdų, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas, %	21,7 %	31,8 %	0,4447
Žaizdų ploto, kuriam taikomas autogeninis transplantavimas, % (vidurkis ± SN)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
<b>Gilias dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)</b>			
Žaizdų skaičius	29	41	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	20,7 %	78 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija <sup>1</sup> , % (vidurkis ± SN)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
<b>Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo (laikas nuo Informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo**)</b>			
Pacientų skaičius <sup>2</sup>	14	15	
Dienos iki paskutinės žaizdos uždarymo (vidurkis ± SN)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Laikas iki sėkmingo šašų pašalinimo</b>			
Pacientų skaičius	14	15	
Dienos (vidurkis ± SN) nuo sužalojimo	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dienos (vidurkis ± SN) nuo sutikimo	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacientai, kuriems sėkmingo šašų pašalinimo nenustatyta	0	1	

<sup>1</sup> Jei buvo keli chirurginiai seansai, matuojama pirmojo seanso metu.

<sup>2</sup> Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, kuriems yra duomenys apie visišką žaizdų užsivėrimą.

\* Pagal šią vertinamąją baigtį galima įvertinti tik gilias dalies sluoksnių nudegimo žaizdų atvejus be visų sluoksnių nudegimo sričių atvejų, nes esant visų sluoksnių nudegimui visada reikalingas transplantavimas.

\*\* Informuoto asmens sutikimo forma.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti NexoBrid tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant išorinio kūno paviršiaus nudegimus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Sisteminės absorbcijos iš nudegiminės žaizdos apimtis,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC ir bromelaino iš NexoBrid  $t_{1/2}$  buvo tiriama 16 nudegusių pacientų, kuriems buvo dalies sluoksnių (vidurinio ir gilias odos sluoksnių) terminų nudegimų. Vidutinis BKPP buvo 10 %. 60 % gydytų žaizdų ploto sudarė dalies sluoksnių ir visų sluoksnių nudegimai. NexoBrid ant nudegiminės žaizdos buvo vartojamas vieną kartą 2 g NexoBrid miltelių/20 g gelio/100 cm<sup>2</sup> odos doze.

NexoBrid koncentracija serume buvo nustatoma atliekant modifikuotą daugiasluoksne elektrocheminės luminescencijos (ECL) imunologinę analizę.

Buvo vartojama bendra 5–30 g NexoBrid bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato dozė. 4 pacientams, kurie vartojo atitinkamai 5, 9, 12 ir 17 g dozę, nustatyta daug didesnės sisteminės absorbcijos požymių.

15 pacientų grupėje  $C_{max}$  buvo  $6\,020 \pm 5\,020$  ng/ml (vidurkis  $\pm$  SD), intervalas sudarė nuo 888 iki 15 700 ng/ml. 4 pacientams, kuriems buvo didesnės sisteminės absorbcijos požymių, normalizuotos dozės  $C_{max}$  buvo 788-900 ng/ml vienam NexoBrid gramui. Kitiems pacientams normalizuotos dozės  $C_{max}$  buvo 141-523 ng/ml vienam NexoBrid gramui.

NexoBrid pagal licencijos sąlygas vartojusiems žmonėms  $C_{max}$  gali būti 40  $\mu$ g/ml, kai atsižvelgiama į tai, kad farmakokinetika buvo įvertinta tik pacientams su daugiausia paviršiniaus nudegimais, vartojusiems pusę maksimalios dozės.

15 pacientų grupėje AUC, praėjus nuo nulio iki 48 valandų po vartojimo ( $AUC_{galut}$ ), buvo  $43\,400 \pm 46\,100$  ng val./ml (vidurkis  $\pm$  SD), intervalas buvo 4 560-167 000 ng val./ml. Pacientams, kuriems buvo didesnės sisteminės absorbcijos požymių, normalizuotos dozės (vienam NexoBrid gramui)  $AUC_{last}$  buvo 4 500-9 820 ng val./ml vienam NexoBrid gramui. Kitiems pacientams normalizuotos dozės  $AUC_{galut}$  buvo 887-3 930 ng val./ml vienam NexoBrid gramui.

Šie  $C_{max}$  ir  $AUC_{galut}$  rezultatai rodo, kad sisteminė absorbcija gali priklausyti nuo taikomos NexoBrid dozės (proporcingai dengiamam žaizdų plotui) ir kitų, nuo paciento priklausančių veiksnių.

10 iš 15 pacientų  $T_{max}$  buvo 2 valandos; 5 pacientams  $T_{max}$  buvo 4 valandos.

#### Pasiskirstymas

Remiantis literatūros duomenimis, maždaug 50 % bromelaino jungiasi su žmogaus plazmos antiproteinazių  $\alpha_2$  makroglobulinu ir  $\alpha_1$  antichimotripsinu.

#### Eliminacija

Galutinis pusinės eliminacijos laikas (nustatytas naudojant 12 pacientų duomenis, gautus praėjus 16-48 valandoms po dozės vartojimo) buvo  $11,7 \pm 3,5$  valandos (vidurkis  $\pm$  SD), intervalas buvo nuo 8,5 iki 19,9 valandų.

#### Vaikų populiacija

Farmakokinetikos parametrai ir absorbcijos apimtis vaikams neištirti.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vartojant NexoBrid ant nepažeistos miniatiūrinių kiaulių odos, preparatas buvo toleruojamas gerai, tačiau vartojant ant pažeistos (nutrintos) odos, sukėlė sunkų dirginimą ir skausmą.

Miniatiūrinėms kiaulėms iki 12 mg/kg (*pasiekiant koncentraciją plazmoje, 2,5 karto didesnę už koncentraciją žmogaus plazmoje po kliniškai siūlomos dozės, taikomos 15 % BKPP, vartojimo*) dozėmis skiriama vienkartinė iš NexoBrid miltelių paruošto tirpalo intraveninė infuzija buvo toleruojama gerai, tačiau didesnės dozės buvo aiškiai toksiškos ir keliuose audiniuose sukėlė kraujosruvas. Trys pirmosios miniatiūrinėms paršeliams iki 12 mg/kg dozėmis kas trečią dieną skiriamos kartotinės intraveninės injekcijos buvo toleruojamos gerai, tačiau po likusių trijų injekcijų pastebėta klinikinių toksinio poveikio požymių (pvz., kraujavimas keliuose organuose). Toks poveikis gali pasireikšti ir po 2 savaičių gydymo laikotarpio.

Su žiurkėmis ir triušiais atliekamų embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų metu leidžiant NexoBrid į veną, netiesioginio ir tiesioginio toksinio poveikio besivystančiam embrionui/vaisiui nenustatyta. Tačiau ekspozicija patelėms buvo daug mažesnė už maksimalią ekspoziciją, nustatytą klinikinių tyrimų metu (10–500 kartų mažesnė už AUC žmogui, 3–50 kartų mažesnė už  $C_{max}$  žmogui). Kadangi patinai ir patelės NexoBrid toleravo blogai, šie tyrimai nėra laikomi reikšmingais vertinant riziką žmogui. Standartinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu NexoBrid genotoksiškumo nenustatyta.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

## NexoBrid milteliai

Amonio sulfatas

Acto rūgštis

## Gelis

Karbomeras 980

Dinatrio fosfatas, bevandenis

Natrio hidroksidas

Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Prieš vartojant NexoBrid žaizdos srityje reikia pašalinti vietiškai vartojamus vaistinius preparatus (pvz., sidabro sulfadiaziną ar joduotą povidoną). Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali trikdyti NexoBrid veikimą ir taip mažinti jo veiksmingumą.

Šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais ir kadangi sumaišius preparatą jo fermentų aktyvumas vis labiau mažėja, paruoštą preparatą reikia vartoti nedelsiant (per 15 minučių).

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2°C – 8°C).

Laikyti stačią, kad gelis būtų buteliuko apačioje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

5 g miltelių flakone (II tipo stiklo), užkimštame bromobutilo gumos kamščiu ir uždengtame aliuminio dangteliu bei 50 g gelio buteliuke (borosilikato, I tipo stiklo), užkimštame gumos kamščiu ir uždengtame užsukamu, nuo sugadinimo apsaugotu polipropileno dangteliu.

Pakuotėje yra 1 miltelių flakonas ir 1 gelio buteliukas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Nustatyta bromelaino profesinės ekspozicijos, sukėlusios jautrumo padidėjimą, atvejų. Jautrumo padidėjimas galėjo pasireikšti dėl bromelaino miltelių įkvėpimo. Tarp alerginių reakcijų į bromelainą buvo anafilaksinės reakcijos ir kitos greito tipo reakcijos su tokiais požymiais kaip bronchų spazmas, angioneurozinė edema, dilgėlinė ir gleivinės bei virškinimo trakto reakcijos. Į tai reikia atsižvelgti maišant NexoBrid miltelius su geliu. Miltelių negalima įkvėpti. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Reikia vengti atsitiktinio patekimo į akis. Patekus preparato į akis, reikia plauti akis gausiu vandens kiekiu ne trumpiau kaip 15 minučių. Patekus ant odos, reikia nuplauti NexoBrid vandeniu.

### NexoBrid gelio ruošimas (miltelių sumaišymas su geliu)

- NexoBrid milteliai ir gelis yra sterilūs. Maišant miltelius su geliu, reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
- 
- Miltelių flakoną reikia atidaryti atsargiai nuplėšiant aliuminio dangtelį ir nuimant guminį kamštį.
- Atidarant gelio buteliuke reikia įsitikinti, kad buteliuko dangtelis yra atskiriamas nuo pirmojo atidarymo kontrolės žiedo. Jei prieš atidarant pirmojo atidarymo kontrolės žiedas jau yra atskirtas nuo dangtelio, gelio buteliuką reikia išmesti ir naudoti kitą, naują gelio buteliuką.
- Tada milteliai perpilami į atitinkamą gelio buteliuką.
- Miltelius ir gelį reikia gerai išmaišyti, kol gausis vienalytis, šviesiai gelsvas ar rusvas mišinys. Tam paprastai miltelius ir gelį reikia maišyti 1–2 minutes.
- Gelį reikia ruošti ties paciento lovos kraštu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

MediWound Germany GmbH  
Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Vokietija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)**

EU/1/12/803/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2012 m. gruodžio 18 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2017 m. lapkričio 10 d

## **10. TEKSTO PERZIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**



## **A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

MediWound Ltd.  
42 Hayarkon St.  
81227 Yavne  
Izraelis

### Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
D-48155 Münster  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### Farmakologinio budrumo sistema

Registruotojas turi užtikrinti registracijos bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinį preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

### Rizikos valdymo planas

Registruotojas įsipareigoja ir vykdyti farmakologinio budrumo veiklą, išsamiai aprašytą farmakologinio budrumo plane, pateiktame registracijos bylos 1.8.2 modulio rizikos valdymo plane ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) suderintuose jo atnaujinimuose.

Remiantis CHMP žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų rekomendacijomis, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PSUR).

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- gavus naujos informacijos, kuri gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą;
- per 60 dienų po to, kai pasiekiamas svarbus farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo etapas;
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

### PSUR

Šio vaistinio preparato PSUR ciklas turi atitikti standartinius reikalavimus, kol CHMP nenustatys kitaip.

## **• SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Prieš pateikdamas preparatą į rinką, registruotojas turi suderinti su kompetentinga nacionaline institucija mokymo programos turinį ir formatą. Registruotojas turi užtikrinti, kad, pateikus preparatą į rinką, specialiuose nudegimų centruose visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip numatoma, naudos ir (arba) skirs NexoBrid, būtų specialiai apmokyti ir gautų informacinės medžiagos komplektą.

Registruotojas turi vykdyti kontroliuojamą NexoBrid platinimą, siekiant užtikrinti, kad preparato centre nebūtų galima naudoti tol, kol bent vienas to centro chirurgas nebus oficialiai apmokytas naudoti NexoBrid. Šis apmokymas papildo informacinę medžiagą, kurią turi gauti visi potencialūs preparato naudotojai.

Į informacinės medžiagos komplektą turi įeiti:

- Preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis;
- Sveikatos priežiūros specialistams skirtas informacinės medžiagos komplektas.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtas informacinės medžiagos komplektas turi būti išsamus gydymo vadovas, kuriame pateikta informacija apie toliau nurodytus pagrindinius elementus.

Prieš skiriant NexoBrid

- Gydomas bendras žaizdų plotas gali sudaryti ne daugiau kaip 15 % BKPP
- Alerginės reakcijos ir kryžminio reaktyvumo rizika bei kontraindikacija pacientams, kuriems yra alergija ananasams ir papainui, arba anksčiau vartotam preparatui
- Padidėjusio mirtingumo rizika pacientams, sergantiems širdies ir plaučių ligomis

Prieš tepant NexoBrid

- Būtinybė taikyti skausmo gydymą
- Būtinybė prieš gydant nuvalyti ir paruošti žaizdą
  - prieš tepant NexoBrid uždėti ir 2 valandas palaikyti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį
  - apsaugoti aplink žaizdą esančią odos sritį
- NexoBrid ruošimo ir tepimo žaizdos srityje metodas

Užtepus NexoBrid

- NexoBrid ir atmirkusio šašo pašalinimas
  - Žaizdos įvertinimas ir įspėjimas dėl kartotinio gydymo
  - Žaizdos priežiūra po gydymo NexoBrid
    - uždėti ir 2 valandas palaikyti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį
    - transplantavimo procedūras atlikti kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo
  - Įspėjimas, kad NexoBrid gali sukelti alerginę reakciją, padidėjusį polinkį kraujuoti bei sunkų vietinį sudirginimą ir kad reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia šių būklių požymiai ar simptomai
  - Įspėjimas, kad reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia žaizdų bei sisteminių infekcijų požymiai ir simptomai
- **IPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS**

Registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Registruotojas turi atlikti pacientų, kuriems yra nudegimų (vaikų ir suaugusiųjų), žaizdų valymo fermentiniais preparatais tyrimą. Palyginimas su priežiūros standartu (protokolas Nr. MW2010-03-02), remiantis CHMP patvirtintu protokolu.	2020-12-31

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

NexoBrid 2 g milteliai ir gelis geliui

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename flakone yra 2 g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato, sumaišius tai atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato (arba 2 g/22 g gelio).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Miltelių pagalbinės medžiagos: acto rūgštis, amonio sulfatas.

Gelio pagalbinės medžiagos: karbomeras 980, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir gelis geliui

1 flakonas su 2 g miltelių

1 buteliukas su 20 g gelio

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Milteliai ir gelis, kuriuos prieš vartojant reikia sumaišyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartoti ant odos.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti stačią.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/803/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

< PC: { numeris }

SN: { numeris }

NN: { numeris } >

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

NexoBrid 5 g milteliai ir gelis geliui

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename flakone yra 5 g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato, sumaišius tai atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato (arba 5 g/55 g gelio).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Miltelių pagalbinės medžiagos: acto rūgštis, amonio sulfatas.

Gelio pagalbinės medžiagos: karbomeras 980, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir gelis geliui

1 flakonas su 5 g miltelių

1 buteliukas su 50 g gelio

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Milteliai ir gelis, kuriuos prieš vartojant reikia sumaišyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartoti ant odos.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti stačią.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

MediWound Germany GmbH  
65428 Rüsselsheim  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/803/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

< PC: {numeris}

SN: {numeris}

NN: {numeris} >



## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**NexoBrid milteliai (flakonas)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

NexoBrid 2 g milteliai

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename flakone yra 2 g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato, sumaišius tai atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato (arba 2 g/22 g gelio).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: acto rūgštis, amonio sulfatas.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai

2 g

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Milteliai ir gelis, kuriuos prieš vartojant reikia sumaišyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartoti ant odos.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

MediWound Germany GmbH  
65428 Rüsselsheim  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

EU/1/12/803/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**NexoBrid milteliai (flakonas)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

NexoBrid 5 g milteliai

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename flakone yra 5 g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato, sumaišius tai atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato (arba 5 g/55 g gelio).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: acto rūgštis, amonio sulfatas.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai  
5 g

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Milteliai ir gelis, kuriuos prieš vartojant reikia sumaišyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartoti ant odos.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

MediWound Germany GmbH  
65428 Rüsselsheim  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

EU/1/12/803/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**Gelis NexoBrid milteliams**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Gelis NexoBrid 2 g

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas: sumaišius 0,09 g/g (arba 2 g/22 g gelio).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: karbomeras 980, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Gelis  
20 g

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Milteliai ir gelis, kuriuos prieš vartojant reikia sumaišyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartoti ant odos.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti stačią.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/803/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**Gelis NexoBrid milteliams**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Gelis NexoBrid 5 g

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas: sumaišius 0,09 g/g (arba 5 g/55 g gelio).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: karbomeras 980, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Gelis  
50 g

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Milteliai ir gelis, kuriuos prieš vartojant reikia sumaišyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vartoti ant odos.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti stačią.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

MediWound Germany GmbH

65428 Rüsselsheim

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/803/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **NexoBrid 2 g milteliai ir gelis geliui**

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikta Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra NexoBrid ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant NexoBrid
3. Kaip vartojamas NexoBrid
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti NexoBrid
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra NexoBrid ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra NexoBrid**

NexoBrid sudėtyje yra fermentų mišinio, vadinamo „bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu“, gautu iš ananaso augalo stiebų ekstrakto.

##### **Kam NexoBrid vartojamas**

NexoBrid vartojamas suaugusių pacientų nudegusiems audiniams nuo gilių dalies sluoksnių arba visų odos sluoksnių nudegiminių žaizdų pašalinti.

NexoBrid vartojimas gali sumažinti nudegusių audinių chirurginio pašalinimo ir (arba) odos transplantavimo poreikį arba apimtį.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant NexoBrid**

##### **NexoBrid vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija bromelainui;
- jeigu yra alergija ananasams;
- jeigu yra alergija papainui;
- jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei miltelių arba gelio medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš vartodami NexoBrid pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, jeigu:

- sergate širdies liga;
- sergate plaučių liga;

- Jūsų plaučiai buvo arba galėjo būti pažeisti įkvėpus dūmų;
- Jums yra alergija lateksui, bičių įgėlimui ar alyvmedžio žiedadulkėms. Tokiu atveju Jums taip pat gali pasireikšti alerginės reakcijos į NexoBrid.

Alerginės reakcijos gali sukelti kvėpavimo sutrikimus, odos patinimą, dilgėlinę, kitas odos reakcijas, oros paraudimą, žemą kraujospūdį, pulso padažnėjimą ir pilvo diskomfortą arba kelis iš šių reiškinių. Pastebėję bet kurį iš šių požymių arba simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojui. Alerginės reakcijos gali būti sunkios ir reikalauti medicininio gydymo.

Patekus preparato ant odos, nuplaukite NexoBrid vandeniu. Taip sumažinsite alerginės reakcijos į NexoBrid pasireiškimo tikimybę.

NexoBrid vartojimas nudegusiems audiniams šalinti gali sukelti karščiavimą, žaizdų uždegimą arba infekciją ir galbūt sisteminę infekciją. Jūs galite būti reguliariai tikrinamas, ar nepasireiškia šios būklės. Jums gali būti skiriami vaistai infekcijoms išvengti arba gydyti.

NexoBrid gali sumažinti kraujo krešėjimą, dėl to gali padidėti kraujavimo rizika. NexoBrid reikia vartoti atsargiai, jeigu esate bendrai linkęs į kraujavimą, yra skrandžio opa, kraujo apnuodijimas arba kita būklė, dėl kurios galite kraujuoti. Po gydymo NexoBrid gydytojas gali patikrinti Jūsų kraujo krešėjimą.

Reikia vengti tiesioginio NexoBrid sąlyčio su akimis. Jei NexoBrid pateko į akis, plaukite akis gausiu vandeniu kiekį ne trumpiau kaip 15 minučių.

Kad būtų išvengta žaizdų gijimo sutrikimų, gydoma nudegiminė žaizda bus kiek galima greičiau uždengiama laikiniais arba nuolatiniais odos pakaitalais ar tvarsčiais.

NexoBrid negalima vartoti ant cheminių nudegimų žaizdų, užterštų žaizdų ir žaizdų, kuriose NexoBrid gali liestis su svetimkūniais (pvz., implantais, širdies stimulatoriais ir šuntais) arba didelėmis kraujagyslėmis, akimis ar kitomis svarbiomis kūno dalimis.

### **Vaikams ir paaugliams**

NexoBrid nėra skirtas vartoti pacientams iki 18 metų.

### **Kiti vaistai ir NexoBrid**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Skirdamas kitus vaistus, veikiančius kraujo krešėjimą, gydytojas bus atsargus ir stebės, ar neatsirado kraujavimo arba sumažėjusio krešėjimo požymių, nes NexoBrid gali mažinti kraujo krešėjimą.

NexoBrid gali:

- sustiprinti tam tikrų vaistų, kuriuos padaro neaktyviais kepenų fermentai CYP2C8 ir CYP2C9, poveikį. Tai nutinka, nes NexoBrid gali būti absorbuojamas iš nudegimo žaizdos į kraujotaką. Tokių vaistų pavyzdžiai:
  - amiodaronas (vaistai, vartojami tam tikrų formų širdies ritmo sutrikimams gydyti),
  - amodiakvinas ir chlorokvinas (vartojami maliarijai ir tam tikrų formų uždegimui gydyti),
  - fluvastatinas (vartojamas padidėjusiam cholesteroliui gydyti),
  - pioglitazonas, roziglitazonas, repaglinidas, tolbutamidas ir glipizidas (vartojami diabetui gydyti),
  - paklitakselis ir sorafenibas (vartojami vėžiui gydyti);
  - torazemidas (vartojamas šlapimo išsiskyrimui didinti);
  - ibuprofenas (vartojamas karščiavimui, skausmui ir kai kurių formų uždegimui gydyti);
  - losartanas (vartojamas aukštam kraujospūdžiui gydyti);
  - celekoksibas (vartojamas kai kurių formų uždegimui gydyti);
  - varfarinas (vartojamas kraujo krešėjimui mažinti), ir
  - fenitoinas (vartojamas epilepsijai gydyti).

- sustiprinti Jūsų reakciją į vaistus nuo vėžio fluorouracilą ir vinkristiną;
- sukelti nepageidaujamą kraujospūdžio kritimą, kai vartojate vaistus, vadinamus AKF inhibitoriais, kurie vartojami aukštam kraujospūdžiui ir kitoms būklėms gydyti;
- padidinti mieguistumą, kai NexoBrid vartojamas kartu su alkoholiu ar vaistais, kurie gali sukelti mieguistumą. Šie vaistai gali būti, pavyzdžiui, migdomieji, taip vadinami trankviliantai, kai kurie skausmą malšinantys vaistai ir antidepresantai.

Prieš vartodami NexoBrid, jeigu nesate tikri, ar vartojate bent vieną iš pirmiau minėtų vaistų, kreipkitės į gydytoją.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

NexoBrid nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Atsargumo dėlei po NexoBrid vartojimo negalima žindyti ne mažiau kaip 4 dienas.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **3. Kaip vartojamas NexoBrid**

NexoBrid skirtas naudoti tik specialistams nudegimų centruose. Preparatą prieš pat naudojant paruoš ir užteps gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas.

2 g NexoBrid milteliai, sumaišyti su 20 g gelio, tepami ant 100 cm<sup>2</sup> nudegiminės žaizdos srities. Mišinį reikia palikti 4 valandoms, po to pašalinti. Tepti preparatą antrą kartą ir daugiau nerekomenduojama.

- NexoBrid negalima tepti ant daugiau kaip 15 % (vienos aštuntosios) bendro kūno paviršiaus ploto.

NexoBrid gelio ruošimo instrukcija pateikiama šio lapelio pabaigoje, sveikatos priežiūros specialistams skirtame skyriuje.

Prieš tepant ant nudegiminės žaizdos NexoBrid milteliai įmaišomi į gelį. Mišinį reikia suvartoti per 15 minučių nuo sumaišymo.

- NexoBrid bus užteptas ant švarios ir drėgnos žaizdos srities, kurioje nėra pūslių.
- Prieš vartojant NexoBrid žaizdos srityje bus pašalinti kiti vaistai (pvz., sidabro sulfadiazinas ar joduotas povidonas).
- Prieš vartojant NexoBrid bus uždėtas ir 2 valandas palaikytas antibakteriniu tirpalu suvilgytas tvarstis.
- Likus mažiausiai 15 minučių iki NexoBrid vartojimo, Jums bus skirtas atitinkamas vaistas skausmui išvengti ir malšinti.
- Nuėmus nuo žaizdos NexoBrid ir negyvus audinius, bus uždėtas ir dar 2 valandas palaikytas antibakteriniu tirpalu suvilgytas tvarstis.
- Flakoną su NexoBrid milteliais, gelio buteliuką ir paruoštą NexoBrid gelį reikia naudoti tik vienam pacientui.

### **Ką daryti pavartojus per didelį NexoBrid kiekį?**

Užtepus ant nudegiminės žaizdos per didelį NexoBrid kiekį, gelio perteklių galima nuvalyti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos į NexoBrid gali sukelti kvėpavimo sutrikimus, odos patinimą, dilgėlinę, odos paraudimą, žemą kraujospūdį, pulso padažnėjimą ir šleikštulį / vėmimą / pilvo spazmus arba kelis iš šių reiškinių. Pastebėję bet kurį iš šių simptomų arba požymių, nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia daugiau kaip 10 iš 10 žmonių):

- karščiavimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- skausmas (net jei vaistai vartojami skausmui, kurį sukėlė nudegusių audinių šalinimas, išvengti ar malšinti);
- nudegiminės žaizdos infekcija;
- žaizdos komplikacijos, įskaitant žaizdos atsivėrimą, žaizdos išdžiūvimą bei prasiskyrimą ir odos transplantantų neprigijimą.

#### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### 5. Kaip laikyti NexoBrid

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono, buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, NexoBrid vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

NexoBrid reikia laikyti stačią, kad gelis būtų buteliuko apačioje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Negalima užšaldyti.

Sumaišius miltelius su geliu, NexoBrid reikia suvartoti per 15 minučių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

#### 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

##### NexoBrid sudėtis

- Veiklioji medžiaga (flakone esančiuose milteliuose) yra bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas: 2 g, sumaišius atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato. Pagalbinės miltelių medžiagos yra amonio sulfatas ir acto rūgštis, gelio – karbomeras 980, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

### **NexoBrid išvaizda ir kiekis pakuotėje**

NexoBrid tiekiamas kaip milteliai ir gelis geliui ruošti (milteliai flakone (2 g) ir gelis buteliuke (20 g)), pakuotėje yra 1 miltelių flakonas ir 1 gelio buteliukas.

Milteliai yra balkšvos arba šviesiai gelsvai rudos spalvos, gelis yra skaidrus ir bespalvis.

### **Registruotojas ir gamintojas**

Registruotojas:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Vokietija

Gamintojas:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### **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

#### **Nederland**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **Eesti**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **Norge**

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

#### **Ελλάδα**

MediWound GmbH

Τηλ: +2111990962

#### **Österreich**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **España**

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

#### **Polska**

MediWound GmbH

Tel.: +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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM-mm}>.**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

**Ruošimas ir vartojimas**

Mikrobiologiniu požiūriu ir kadangi sumaišius preparatą jo fermentų aktyvumas vis labiau mažėja, paruoštą preparatą reikia vartoti nedelsiant (per 15 minučių).

NexoBrid reikia tepti ant švaraus ir drėgno žaizdos ploto, ant kurio nėra keratino (pašalintos pūslės).

Prieš vartojant NexoBrid nuo žaizdos lauko reikia pašalinti vietiskai vartojamus vaistinius preparatus (pvz., sidabro sulfadiaziną ar joduotą povidoną ir išvalyti žaizdą.

*Paciento ir žaizdos srities ruošimas*

- NexoBrid gydomas bendras žaizdų plotas gali sudaryti ne daugiau kaip 15 % BKPP.
- Turi būti taikomas skausmo malšinimas, paprastai naudojamas didelio perrišimo atveju; jį reikia pradėti likus ne mažiau kaip 15 minučių iki NexoBrid vartojimo.
- Reikia gerai nuvalyti žaizdą ir nuo žaizdos ploto pašalinti paviršinį keratino sluoksnį arba pūsles, nes keratinas izoliuoja šašą nuo tiesioginio kontakto su NexoBrid ir šiam vaistui trukdo pašalinti šašą..
- Reikia uždėti ir 2 valandas palaikyti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį.
- Prieš vartojant NexoBrid reikia pašalinti visus vietiškai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali trikdyti NexoBrid veikimą ir taip mažinti jo veiksmingumą.
- Aplink sritį, nuo kurios norite nuimti šašą, reikia užtepti sterilaus parafino tepalo lipnų barjerą, tepant jį kelių centimetrų atstumu nuo gydomos srities (naudojant dozatorių). Parafino sluoksnis neturi tiesiogiai liestis su gydoma sritimi, kad būtų išvengta šašo padengimo, taigi ir šašo izoliavimo nuo tiesioginio kontakto su NexoBrid.  
Kad būtų išvengta galimo nutrintos odos dirginimo dėl netinkamo sąlyčio su NexoBrid ir galimo kraujavimo iš žaizdos vietos, tokias tiesioginės žaizdos sritis kaip įpjovimų ar escharotomijos pjūvių vietos galima apsaugoti sterilaus riebaus tepalo arba riebaus tvarsčio (pvz., petrolato binto) sluoksniu.
- Ant nudegiminės žaizdos reikia užpurkšti sterilaus izotoninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo. Vartojimo metu žaizdą reikia laikyti drėgną.

#### *NexoBrid gelio ruošimas (miltelių sumaišymas su geliu)*

- NexoBrid milteliai ir gelis yra sterilūs. Maišant NexoBrid miltelius su geliu, reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Miltelių negalima įkvėpti.
- NexoBrid miltelių flakoną reikia atidaryti atsargiai nuplėšiant aliuminio dangtelį ir nuimant guminį kamštį.
- Atidarant gelio buteliuką reikia įsitikinti, kad buteliuko dangtelis yra atskiriamas nuo pirmojo atidarymo kontrolės žiedo. Jei prieš atidarant pirmojo atidarymo kontrolės žiedas jau yra atskirtas nuo dangtelio, gelio buteliuką reikia išmesti ir naudoti kitą, naują gelio buteliuką.
- Tada NexoBrid milteliai perpilami į atitinkamą gelio buteliuką.
- NexoBrid miltelius ir gelį reikia gerai išmaišyti, kol gausis vienalytis, šviesiai gelsvas ar rusvas mišinys. Tam paprastai NexoBrid miltelius ir gelį reikia maišyti 1–2 minutes.
- NexoBrid gelį reikia ruošti ties paciento lovos kraštu.

#### *NexoBrid vartojimas*

- Per 15 minučių nuo sumaišymo NexoBrid reikia užtepti vietiškai ant nudegiminės žaizdos 1,5–3 milimetrų storiu.
- Tada žaizdą reikia padengti steriliu sandarinamosios plėvelės tvarsčiu, kuris prilimpa prie sterilios lipnios barjero medžiagos, naudojamos kaip aprašyta pirmiau pateiktuose nurodymuose (žr. *Paciento ir žaizdos srities ruošimas*). NexoBrid gelis turi užpildyti visą sandarinamąjį tvarstį; reikia užtikrinti, kad po šiuo sandarinamuoju tvarsčiu neliktų oro. Švelniai prispausdami sandarinamąjį tvarstį sąlyčio su lipniu barjeru srityje, užtikrinsite sandarinamosios plėvelės ir barjerinės medžiagos sukibimą bei viso NexoBrid sulaikymą gydomoje srityje.
- Sutvarstytą žaizdą reikia padengti laisvu, storu puriu tvarsčiu, kuris prilaikomas bintu.
- Tvarstis turi likti ant žaizdos 4 valandas.

#### *NexoBrid pašalinimas*

- Reikia skirti tinkamus profilaktinius skausmo malšinamuosius vaistinius preparatus.
- Po 4 valandų gydymo NexoBrid reikia nuimti sandarinamąjį tvarstį, laikantis aseptikos reikalavimų.
- Lipnųjį barjerą reikia nuimti steriliu instrumentu bukais galais (pvz., liežuvio prispaudikliu).
- Reikia pašalinti nuo žaizdos atmirkusį šašą, nubraukiant jį steriliu instrumentu bukais galais.
- Reikia gerai nuvalyti žaizdą pirma dideliu steriliu sausu tamponu arba servetėle, po to steriliu tamponu arba servetėle, sumirkytais steriliame izotoniame natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %)



tirpale. Reikia trinti gydomą sritį, kol atsiras rausvas paviršius su kraujuojančiais taškeliais arba balkšvi audiniai. Trinant nepavyks pašalinti prilipusio neatmirkusio šašo srityse, kur šašas liko.

- Reikia uždėti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį ir palaikyti dar 2 valandas.

#### *Žaizdos priežiūra po išvalymo*

- Siekiant išvengti išdžiūvimo ir (arba) pseudošaušų ir (arba) infekcijos atsiradimo, išvalytą sritį reikia nedelsiant padengti laikiniais ar nuolatiniais odos pakaitalais arba tvarsčiais.
- Prieš uždėdant ant šviežiai fermentais išvalytos odos nuolatinę odos dangą arba laikiną odos pakaitalą, reikia uždėti drėgmę sugeriantį tvarstį.
- Prieš uždėdant transplantatą arba pagrindinį tvarstį, būtina nuvalyti ir atnaujinti išvalytą paviršių, pavyzdžiui, nubraukiant ar nugrandant, kad tvarstis priliptų.
- Žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid. Taip pat reikia apsvarstyti galimybę kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid ant gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų uždėti nuolatinės odos dangas (pvz., autogeninius transplantatus).

#### Saugaus ruošimo rekomendacijos

Kiekvieną NexoBrid flakoną gelį arba paruoštą gelį reikia naudoti tik vienam pacientui.

Nustatyta bromelaino profesinės ekspozicijos, sukėlusios jautrumo padidėjimą, atvejų. Jautrumo padidėjimas galėjo pasireikšti dėl bromelaino miltelių įkvėpimo. Tarp alerginių reakcijų į bromelainą buvo anafilaksinės reakcijos ir kitos greito tipo reakcijos su tokiais požymiais, kaip bronchų spazmas, angioneurozinė edema, dilgėlinė ir gleivinės bei virškinimo trakto reakcijos. Į tai reikia atsižvelgti maišant NexoBrid miltelius su geliu.

Vengti atsitiktinio patekimo į akis. Patekus preparato į akis, plaukite akis gausiu vandens kiekiu ne trumpiau kaip 15 minučių. Patekus ant odos, nuplaukite NexoBrid vandeniu.

#### Tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **NexoBrid 5 g milteliai ir gelis geliui**

Bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikta Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra NexoBrid ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant NexoBrid
3. Kaip vartojamas NexoBrid
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti NexoBrid
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra NexoBrid ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra NexoBrid**

NexoBrid sudėtyje yra fermentų mišinio, vadinamo „bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu“, gauto iš ananaso augalo stiebų ekstrakto.

##### **Kam NexoBrid vartojamas**

NexoBrid vartojamas suaugusių pacientų nudegusiems audiniams nuo gilių dalies sluoksnių arba visų odos sluoksnių nudegiminių žaizdų pašalinti.

NexoBrid vartojimas gali sumažinti nudegusių audinių chirurginio pašalinimo ir (arba) odos transplantavimo poreikį arba apimtį.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant NexoBrid**

##### **NexoBrid vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija bromelainui;
- jeigu yra alergija ananasams;
- jeigu yra alergija papainui;
- jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei miltelių arba gelio medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš vartodami NexoBrid pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, jeigu:

- sergate širdies liga;
- sergate plaučių liga;

- Jūsų plaučiai buvo arba galėjo būti pažeisti įkvėpus dūmų;
- Jums yra alergija lateksui, bičių įgėlimui ar alyvmedžio žiedadulkėms. Tokiu atveju Jums taip pat gali pasireikšti alerginės reakcijos į NexoBrid. .

Alerginės reakcijos gali sukelti kvėpavimo sutrikimus, odos patinimą, dilgėlinę, kitas odos reakcijas, odos paraudimą, žemą kraujospūdį, pulso padažnėjimą ir pilvo diskomfortą arba kelis iš šių reiškinių. Pastebėję bet kurį iš šių požymių arba simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojui. Alerginės reakcijos gali būti sunkios ir reikalauti medicininio gydymo.

Patekus preparato ant odos, nuplaukite NexoBrid vandeniu. Taip sumažinsite alerginės reakcijos į NexoBrid pasireiškimo tikimybę.

NexoBrid vartojimas nudegusiems audiniams šalinti gali sukelti karščiavimą, žaizdų uždegimą arba infekciją ir galbūt sisteminę infekciją. Jūs galite būti reguliariai tikrinamas, ar nepasireiškia šios būklės. Jums gali būti skiriami vaistai infekcijoms išvengti arba gydyti.

NexoBrid gali sumažinti kraujo krešėjimą, dėl to gali padidėti kraujavimo rizika. NexoBrid reikia vartoti atsargiai, jeigu esate bendrai linkęs į kraujavimą, yra skrandžio opa, kraujo apnuodijimas arba kita būklė, dėl kurios galite kraujuoti. Po gydymo NexoBrid gydytojas gali patikrinti Jūsų kraujo krešėjimą.

Reikia vengti tiesioginio NexoBrid sąlyčio su akimis. Jei NexoBrid pateko į akis, plaukite akis gausiu vandeniu kiekį ne trumpiau kaip 15 minučių.

Kad būtų išvengta žaizdų gijimo sutrikimų, gydoma nudegiminė žaizda bus kiek galima greičiau uždengiama laikiniais arba nuolatiniais odos pakaitalais ar tvarsčiais.

NexoBrid negalima vartoti ant cheminių nudegimų žaizdų, užterštų žaizdų ir žaizdų, kuriose NexoBrid gali liestis su svetimkūniais (pvz., implantais, širdies stimulatoriais ir šuntais) arba didelėmis kraujagyslėmis, akimis ar kitomis svarbiomis kūno dalimis.

### **Vaikams ir paaugliams**

NexoBrid nėra skirtas vartoti pacientams iki 18 metų.

### **Kiti vaistai ir NexoBrid**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Skirdamas kitus vaistus, veikiančius kraujo krešėjimą, gydytojas bus atsargus ir stebės, ar neatsirado kraujavimo arba sumažėjusio krešėjimo požymių, nes NexoBrid gali mažinti kraujo krešėjimą.

NexoBrid gali:

- sustiprinti tam tikrų vaistų, kuriuos padaro neaktyviais kepenų fermentai CYP2C8 ir CYP2C9, poveikį. Tai nutinka, nes NexoBrid gali būti absorbuojamas iš nudegimo žaizdos į kraujotaką. Tokių vaistų pavyzdžiai:
  - amiodaronas (vaistai, vartojami tam tikrų formų širdies ritmo sutrikimams gydyti),
  - amodiakvinas ir chlorokvinas (vartojami maliarijai ir tam tikrų formų uždegimui gydyti),
  - fluvastatinas (vartojamas padidėjusiam cholesteroliui gydyti),
  - pioglitazonas, roziglitazonas, repaglinidas, tolbutamidas ir glipizidas (vartojami diabetui gydyti),
  - paklitakselis ir sorafenibas (vartojami vėžiui gydyti);
  - torazemidas (vartojamas šlapimo išsiskyrimui didinti);
  - ibuprofenas (vartojamas karščiavimui, skausmui ir kai kurių formų uždegimui gydyti);
  - losartanas (vartojamas aukštam kraujospūdžiui gydyti);
  - celekoksibas (vartojamas kai kurių formų uždegimui gydyti);
  - varfarinas (vartojamas kraujo krešėjimui mažinti), ir
  - fenitoinas (vartojamas epilepsijai gydyti).

- sustiprinti Jūsų reakciją į vaistus nuo vėžio fluorouracilą ir vinkristiną;
- sukelti nepageidaujamą kraujospūdžio kritimą, kai vartojate vaistus, vadinamus AKF inhibitoriais, kurie vartojami aukštam kraujospūdžiui ir kitoms būklėms gydyti;
- padidinti mieguistumą, kai NexoBrid vartojamas kartu su alkoholiu ar vaistais, kurie gali sukelti mieguistumą. Šie vaistai gali būti, pavyzdžiui, migdomieji, taip vadinami trankviliantai, kai kurie skausmą malšinantys vaistai ir antidepresantai.

Prieš vartodami NexoBrid, jeigu nesate tikri, ar vartojate bent vieną iš pirmiau minėtų vaistų, kreipkitės į gydytoją.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

NexoBrid nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Atsargumo dėlei po NexoBrid vartojimo negalima žindyti ne mažiau kaip 4 dienas.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **3. Kaip vartojamas NexoBrid**

NexoBrid skirtas naudoti tik specialistams nudegimų centruose. Preparatą prieš pat naudojant paruoš ir užteps gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas.

5 g NexoBrid milteliai, sumaišyti su 50 g gelio, tepami ant 250 cm<sup>2</sup> nudegiminės žaizdos srities. Mišinį reikia palikti 4 valandoms, po to pašalinti. Tepti preparatą antrą kartą ir daugiau nerekomenduojama.

- NexoBrid negalima tepti ant daugiau kaip 15 % (vienos aštuntosios) bendro kūno paviršiaus ploto.

NexoBrid gelio ruošimo instrukcija pateikiama šio lapelio pabaigoje, sveikatos priežiūros specialistams skirtame skyriuje.

Prieš tepant ant nudegiminės žaizdos NexoBrid milteliai įmaišomi į gelį. Mišinį reikia suvartoti per 15 minučių nuo sumaišymo.

- NexoBrid bus užteptas ant švarios ir drėgnos žaizdos srities, kurioje nėra pūslių.
- Prieš vartojant NexoBrid žaizdos srityje bus pašalinti kiti vaistai (pvz., sidabro sulfadiazinas ar joduotas povidonas).
- Prieš vartojant NexoBrid bus uždėtas ir 2 valandas palaikytas antibakteriniu tirpalu suvilgytas tvarstis.
- Likus mažiausiai 15 minučių iki NexoBrid vartojimo, Jums bus skirtas atitinkamas vaistas skausmui išvengti ir malšinti.
- Nuėmus nuo žaizdos NexoBrid ir negyvus audinius, bus uždėtas ir dar 2 valandas palaikytas antibakteriniu tirpalu suvilgytas tvarstis.
- Flakoną su NexoBrid milteliais, gelio buteliuką ir paruoštą NexoBrid gelį reikia naudoti tik vienam pacientui.

### **Ką daryti pavartojus per didelį NexoBrid kiekį?**

Užtepus ant nudegiminės žaizdos per didelį NexoBrid kiekį, gelio perteklių galima nuvalyti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos į NexoBrid gali sukelti kvėpavimo sutrikimus, odos patinimą, dilgėlinę, odos paraudimą, žemą kraujospūdį, pulso padažnėjimą ir šleikštulį / vėmimą / pilvo spazmus arba kelis iš šių reiškinių. Pastebėję bet kurį iš šių simptomų arba požymių, nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia daugiau kaip 10 iš 10 žmonių):

- karščiavimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- skausmas (net jei vaistai vartojami skausmui, kurį sukėlė nudegusių audinių šalinimas, išvengti ar malšinti);
- nudegiminės žaizdos infekcija;
- žaizdos komplikacijos, įskaitant žaizdos atsivėrimą, žaizdos išdžiūvimą bei prasiskyrimą ir odos transplantantų neprigijimą.

#### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### 5. Kaip laikyti NexoBrid

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono, buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, NexoBrid vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

NexoBrid reikia laikyti stačią, kad gelis būtų buteliuko apačioje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

Sumaišius miltelius su geliu, NexoBrid reikia suvartoti per 15 minučių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

#### 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

##### NexoBrid sudėtis

- Veiklioji medžiaga (flakone esančiuose milteliuose) yra bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato: 5 g, sumaišius atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato. Pagalbinės miltelių medžiagos yra amonio sulfatas ir acto rūgštis, gelio – karbomeras 980, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

## **NexoBrid išvaizda ir kiekis pakuotėje**

NexoBrid tiekiamas kaip milteliai ir gelis geliui ruošti (milteliai flakone (5 g) ir gelis buteliuke (50 g)), pakuotėje yra 1 miltelių flakonas ir 1 gelio buteliukas.

Milteliai yra balkšvos arba šviesiai gelsvai rudos spalvos, gelis yra skaidrus ir bespalvis.

## **Registruotojas ir gamintojas**

Registruotojas:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Vokietija

Gamintojas:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **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

### **Nederland**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

### **Eesti**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

### **Norge**

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

### **Ελλάδα**

MediWound GmbH

Τηλ: +2111990962

### **Österreich**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

### **España**

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

### **Polska**

MediWound GmbH

Tel.: +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

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM-mm}>.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

**Ruošimas ir vartojimas**

Mikrobiologiniu požiūriu ir kadangi sumaišius preparatą jo fermentų aktyvumas vis labiau mažėja, paruoštą preparatą reikia vartoti nedelsiant (per 15 minučių).

NexoBrid reikia tepti ant švaraus ir drėgno žaizdos plotos, ant kurio nėra keratino (pašalintos pūslės).

Prieš vartojant NexoBrid nuo žaizdos lauko reikia pašalinti vietiskai vartojamus vaistinius preparatus (pvz., sidabro sulfadiaziną ar joduotą povidoną) ir išvalyti žaizdą.

### *Paciento ir žaizdos srities ruošimas*

- NexoBrid gydomas bendras žaizdų plotas gali sudaryti ne daugiau kaip 15 % BKPP.
- Turi būti taikomas skausmo malšinimas, paprastai naudojamas didelio perrišimo atveju; jį reikia pradėti likus ne mažiau kaip 15 minučių iki NexoBrid vartojimo.
- Reikia gerai nuvalyti žaizdą ir nuo žaizdos polto pašalinti paviršinį keratino sluoksnį arba pūsles, nes keratinas izoliuoja šašą nuo tiesioginio kontakto su NexoBrid ir šiam vaistui trukdo pašalinti šašą..
- Reikia uždėti ir 2 valandas palaikyti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį.
- Prieš vartojant NexoBrid reikia pašalinti visus vietiškai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali trikdyti NexoBrid veikimą ir taip mažinti jo veiksmingumą.
- Aplink sritį, nuo kurios norite nuimti šašą, reikia užtepti sterilaus parafino tepalo lipnų barjerą, tepant jį kelių centimetrų atstumu nuo gydomos srities (naudojant dozatorių). Parafino sluoksnis neturi tiesiogiai liestis su gydoma sritimi, kad būtų išvengta šašo padengimo, taigi ir šašo izoliavimo nuo tiesioginio kontakto su NexoBrid.  
Kad būtų išvengta galimo nutrintos odos dirginimo dėl netinkamo sąlyčio su NexoBrid ir galimo kraujavimo iš žaizdos vietos, tokias tiesioginės žaizdos sritis kaip įpjovimų ar escharotomijos pjūvių vietos galima apsaugoti sterilaus riebaus tepalo arba riebaus tvarsčio (pvz., petrolato binto) sluoksniu.
- Ant nudegiminės žaizdos reikia užpurkšti sterilaus izotoninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo. Vartojimo metu žaizdą reikia laikyti drėgną.

### *NexoBrid gelio ruošimas (miltelių sumaišymas su geliu)*

- NexoBrid milteliai ir gelis yra sterilūs. Maišant NexoBrid miltelius su geliu, reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Miltelių negalima įkvėpti.
- 
- NexoBrid miltelių flakoną reikia atidaryti atsargiai nuplėšiant aliuminio dangtelį ir nuimant guminį kamštį.
- Atidarant gelio buteliuke reikia įsitikinti, kad buteliuko dangtelis yra atskiriamas nuo pirmojo atidarymo kontrolės žiedo. Jei prieš atidarant pirmojo atidarymo kontrolės žiedas jau yra atskirtas nuo dangtelio, gelio buteliuką reikia išmesti ir naudoti kitą, naują gelio buteliuką.
- Tada NexoBrid milteliai perpilami į atitinkamą gelio buteliuką.
- NexoBrid miltelius ir gelį reikia gerai išmaišyti, kol gausis vienalytis, šviesiai gelsvas ar rusvas mišinys. Tam paprastai NexoBrid miltelius ir gelį reikia maišyti 1–2 minutes.
- NexoBrid gelį reikia ruošti ties paciento lovos kraštu.

### *NexoBrid vartojimas*

- Per 15 minučių nuo sumaišymo NexoBrid reikia užtepti vietiškai ant nudegiminės žaizdos 1,5–3 milimetrų storio.
- Tada žaizdą reikia padengti steriliu sandarinamosios plėvelės tvarsčiu, kuris prilimpa prie sterilios lipnios barjero medžiagos, naudojamos kaip aprašyta pirmiau pateiktuose nurodymuose (žr. *Paciento ir žaizdos srities ruošimas*). NexoBrid gelis turi užpildyti visą sandarinamąjį tvarstį; reikia užtikrinti, kad po šiuo sandarinamuoju tvarsčiu neliktų oro. Švelniai prispausdami sandarinamąjį tvarstį sąlyčio su lipniu barjeru srityje, užtikrinsite uždarnosios plėvelės ir barjerinės medžiagos sukibimą bei viso NexoBrid sulaikymą gydomoje srityje.
- Sutvarstyta žaizdą reikia padengti laisvu, storu puriu tvarsčiu, kuris prilaikomas bintu.
- Tvarstis turi likti ant žaizdos 4 valandas.

### *NexoBrid pašalinimas*

- Reikia skirti tinkamus profilaktinius skausmo malšinamuosius vaistinius preparatus.
- Po 4 valandų gydymo NexoBrid reikia nuimti sandarinamąjį tvarstį, laikantis aseptikos reikalavimų.
- Lipnųjį barjerą reikia nuimti steriliu instrumentu bukais galais (pvz., liežuvio prispaudikliu).
- Reikia pašalinti nuo žaizdos atmirkusį šašą, nubraukiant jį steriliu instrumentu bukais galais.



- Reikia gerai nuvalyti žaizdą pirma dideliu steriliu sausu tamponu arba servetėle, po to steriliu tamponu arba servetėle, sumirkytais steriliame izotoniniame natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpale. Reikia trinti gydomą sritį, kol atsiras rausvas paviršius su kraujuojančiais taškeliais arba balkšvi audiniai. Trinant nepavyks pašalinti prilipusio neatmirkusio šašo srityse, kur šašas liko.
- Reikia uždėti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį ir palaikyti dar 2 valandas.

#### *Žaizdos priežiūra po išvalymo*

- Siekiant išvengti išdžiūvimo ir (arba) pseudošašų ir (arba) infekcijos atsiradimo, išvalytą sritį reikia nedelsiant padengti laikiniais ar nuolatiniais odos pakaitalais arba tvarsčiais.
- Prieš uždėdant ant šviežiai fermentais išvalytos odos nuolatinę odos dangą arba laikiną odos pakaitalą, reikia uždėti drėgmę sugeriantį tvarstį.
- Prieš uždėdant transplantatą arba pagrindinį tvarstį, būtina nuvalyti ir atnaujinti išvalytą paviršių, pavyzdžiui, nubraukiant ar nugrandant, kad tvarstis priliptų.
- Žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid. Taip pat reikia apsvarstyti galimybę kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid ant gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų uždėti nuolatinės odos dangas (pvz., autogeninius transplantatus).

#### Saugaus ruošimo rekomendacijos

Kiekvieną NexoBrid flakoną, gelį arba paruoštą gelį reikia naudoti tik vienam pacientui.

Nustatyta bromelaino profesinės ekspozicijos, sukėlusios jautrumo padidėjimą, atvejų. Jautrumo padidėjimas galėjo pasireikšti dėl bromelaino miltelių įkvėpimo. Tarp alerginių reakcijų į bromelainą buvo anafilaksinės reakcijos ir kitos greito tipo reakcijos su tokiais požymiais kaip bronchų spazmas, angioneurozinė edema, dilgėlinė ir gleivinės bei virškinimo trakto reakcijos. Į tai reikia atsižvelgti maišant NexoBrid miltelius su geliu.

Vengti atsitiktinio patekimo į akis. Patekus preparato į akis, plaukite akis gausiu vandens kiekiu ne trumpiau kaip 15 minučių. Patekus ant odos, nuplaukite NexoBrid vandeniu.

#### Tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.