

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

Šį vaistinį preparatą turi tepti tik kvalifikuoti sveikatos priežiūros specialistai specialiuose nudegimų centruose.

Dozavimas

2 g milteliai, sumaišyti su 20 g gelio, tepami suaugusiesiems ant 1 % bendro kūno paviršiaus ploto (BKPP) sudarančios nudegiminės žaizdos srities 1,5–3 mm storio gelio sluoksniu.

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

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

Tepti vaistinį preparatą antrą kartą ir daugiau nerekomenduojama.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Senyvi pacientai

Vartojimo senyviems (> 65 metų) pacientams patirtis yra nedidelė. Dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Šio gydymo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neiširti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Šis vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti jaunesniems nei 18 metų pacientams.

Vartojimo metodas

Vartoti ant odos.

Prieš vartojant miltelius reikia sumaišyti su geliu, kad gautųsi vienalytis gelis. Maišymo instrukcijas pateikiamos 6.6 skyriuje.

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

Kiekvieną flakoną, gelį arba paruoštą gelį reikia vartoti tik vieną kartą.

Prieš vartojant gelį, žaizdos srityje reikia pašalinti vietiškai vartojamus vaistinius preparatus (pvz., sidabro sulfadiaziną ar povidono jodą) ir nuvalyti žaizdą, nes šašas, prisotintas vaistinių preparatų, ir jų likučiai silpnina gelio poveikį ir mažina jo veiksmingumą.

Vaistinio preparato ruošimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Atsargumo priemonės prieš atliekant veiksmus su vaistiniu preparatu arba jį vartojant

Maišant šio vaistinio preparato miltelius su geliu reikia imtis atitinkamų priemonių, įskaitant pirštinių mūvėjimą ir apsauginių drabužių vilkėjimą bei akis saugančių akinių ir chirurginės kaukės naudojimą, jeigu reikia (žr. 4.4 skyrių). Miltelių negalima įkvėpti (žr. 6.6 skyrių).

Paciento ir žaizdos srities ruošimas

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

- Fermentinio žaizdos išvalymo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą. 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 pūsles, nes keratinas izoluoja šašą nuo tiesioginio kontakto su geliu ir trukdo jam pašalinti šašą.
- Reikia uždėti ir 2 valandas palaikyti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį.
- Prieš vartojant gelį reikia pašalinti visus vietiškai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali silpninti NexoBrid veikimą ir taip mažinti jo veiksmingumą.
- Aplink sritį, nuo kurios norite nuimti šašą, reikia užtepti sterilus 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 geliu.
Kad būtų išvengta galimo nutrintos odos dirginimo dėl netinkamo sąlyčio su geliu ir galimo kraujavimo iš žaizdos vietos, tokias tiesioginės žaizdos sritis kaip įpjovimų ar escharotomijos pjūvių vietos galima apsaugoti sterilus 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.

Gelio vartojimas

- Sudrėkinkite sritį, kurią reikia gydyti, apšlakstydami steriliu fiziologiniu tirpalu apimant sritį, apribotą riebaus tepalo sudaryto lipnaus barjero.
- Per 15 minučių nuo sumaišymo gelį reikia užtepti vietišškai ant sudrėkintos nudegiminės žaizdos 1,5–3 milimetrų storiu.
- 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*). 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 gelio sulaikymą gydomoje srityje.
- Sutvarstyta žaizdą reikia padengti laisvu, storu puriu tvarsčiu, kuris prilaikomas bintu.
- Tvarstis turi likti ant žaizdos 4 valandas.

Gelio pašalinimas

- Šio vaistinio preparato pašalinimo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą. Reikia skirti tinkamus profilaktinius skausmo malšinančius vaistinius preparatus bent 15 minučių prieš užtepant gelį.
- Po 4 valandų gydymo vaistiniu preparatu 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, kuriose 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.
- Taikant šį gydymą žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo. Taip pat, taikant šį gydymą, reikia apsvarstyti galimybę kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo, ant gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų uždėti nuolatinės odos dangas (pvz., autogeninius transplantatus) (žr. 4.4 skyrių).

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

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Reikia atsižvelgti į šio vaistinio preparato (baltymų preparato) gebėjimą sukelti sensibilizaciją. Gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, tarp jų anafilaksiją (su tokiais požymiais, kaip išbėrimas, eritema, hipotenzija, tachikardija), pasitaikiusias pacientams, kurių žaizdos buvo valomos taikant šį gydymą (žr. 4.8 skyrių). Tokiais atvejais nuspręsta, kad priežastinis ryšys su šio vaistinio preparato vartojimu yra galimas, bet taip pat reikia atsižvelgti į alergijos į kartu skiriamus vaistinius preparatus (pvz., opioidinius analgetikus) galimybę.

Literatūroje pranešta apie alergines reakcijas į įkvepiamąjį 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). Pavojaus darbo saugai tyrimu, kuriuo vertintas ruošiant NexoBrid gelį į orą patenkančių dalelių kiekis, nenustatyta.

Be to, gauta pranešimų apie uždelsto tipo alerginę odos reakciją (cheilitą) po ilgesnės trukmės ekspozicijos per odą (burnos skalavimo), taip pat įtariamą sensibilizaciją po ekspozicijos per burną ir kartotinės profesinės ekspozicijos per kvėpavimo takus.

Prieš skiriant reikia iširti alergijų anamnezę (žr.4.3 ir 6.6 skyrius).

Poveikis odai

Patekus ant odos, šį vaistinį preparatą reikia nuplauti vandeniu, kad sumažėtų odos sensibilizacijos 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.

Skausmo malšinimas (analgezija)

Fermentinio žaizdos išvalymo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą.

Nudegiminės žaizdos, kurioms šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas

Šio gydymo nerekomenduojama taikyti:

- 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 vaistiniu preparatu ir padidėjusios kenksmingos medžiagos paskleidimo rizikos;
- kai yra kojų nudegimai cukriniu diabetu sergantiems pacientams ir pacientams, sergantiems kraujagyslių okliuzine liga;
- kai yra elektros nudegimai.

Nudegimai, kuriems vartojimo patirties nepakanka arba nėra

Nėra šio vaistinio preparato vartojimo patirties gydant tarpvietės ir lyties organų nudegimus.

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, šį vaistinį preparatą reikia vartoti atsargiai.

Veido nudegiminės žaizdos

Literatūroje pateikta pranešimų apie sėkmingą šio vaistinio preparato vartojimą ant veido nudegiminių žaizdų. Šio vaistinio preparato naudojimo nudegimams gydyti patirties neturintiems chirurgams negalima pradėti jį naudoti žaizdoms veido srityje. Tokiems pacientams šį gydymą taikyti reikia atsargiai.

Akių apsauga

Reikia vengti tiesioginio sąlyčio su akimis. Gydant veido nudegimus būtina kruopščiai apsaugoti akis ant jų užteptam riebaus akių tepalo ir aplink jas naudojant lipnų barjerą sudarantį vazelino tepalą, apsaugantį akis ir padengiantį jas uždarančiąja plėvele.

Patekus vaistinio preparato į akis, plaukite akis gausiu vandens kiekiu ne trumpiau kaip 15 minučių. Prieš žaizdos išvalymą ir po jo rekomenduojamas oftalmologinis ištyrimas.

Sisteminė absorbcija

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

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

Žaizdų komplikacijų prevencija

Vartojant šį vaistinį preparatą reikia laikytis bendrųjų tinkamos nudegiminių žaizdų priežiūros principų. Tarp šių principų yra tinkamas žaizdos uždengimas, kadangi yra neapsaugoti audiniai (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių 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 sulėtėjo žaizdos užsivėrimas, todėl gali padidėti su žaizda susijusių komplikacijų rizika. Todėl žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, kurios neužgis savaime ir epitelizacijai vykstant tinkamu greičiu, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid (žr. 5.1 skyrių). 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. 4.2 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.

Koagulopatija

Po geriamojo bromelaino vartojimo, kaip galimas poveikis, literatūroje nurodomas 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. Šio vaistinio preparato klinikinių tyrimų metu padidėjusio polinkio kraujuoti ar kraujavimo žaizdos išvalymo vietoje nenustatyta.

Gydymo negalima taikyti pacientams, turintiems nekontroliuojamų kraujo krešėjimo sutrikimų. Jį reikia taikyti atsargiai pacientams, kurie vartoja antikoaguliantus ar kitus vaistinius preparatus, veikiančius kraujo krešėjimą, ir pacientams, kuriems yra 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 sutrikimo ir kraujavimo požymiai.

Klinikinis stebėjimas

Be įprasto nudegusių pacientų stebėjimo (pvz., pagrindinių organizmo būklės rodiklių, tūrio/vandens/elektrolitų būklės, klinikinės kraujo analizės, albumino serume ir kepenų fermentų aktyvumo stebėjimo), reikia stebėti, ar šiuo vaistiniu preparatu 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 šį vaistinį preparatą reikia pašalinti visus vietišškai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai silpnina šio vaistinio preparato poveikį ir taip mažina jo veiksmingumą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vaistiniai preparatai, turintys poveikį krešėjimui

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 (žr. 4.4 skyrių).

CYP 2C8 ir CYP 2C9 substratai

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

Vietišškai vartojami antibakteriniai vaistiniai preparatai

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

Fluorouracilas ir vinkristinas

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

AKF inhibitoriai

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

Benzodiazepinai, barbitūratai, narkotikai ir antidepresantai

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 bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato vartojimą nėštumo metu nėra.

Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima tinkamai įvertinti šio vaistinio preparato gebėjimą trikdyti embriono ir (arba) vaisiaus vystymąsi (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi šio vaistinio preparato vartojimo saugumas nėštumo metu dar neištirtas, jo 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 šio vaistinio preparato poveikiui vaisingumui įvertinti, neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo trumpalaikis karščiavimas/hipertermija ir vietinis skausmas (dažnis atitinkamai 15,2 % ir 4,0).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Toliau nurodytas dažnis apibrėžiamas taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), Labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Toliau nurodytas nepageidaujamų reakcijų dažnis atspindi šio vaistinio preparato 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 gydymo taikymo uždengiant žaizdos sritį sandarinamuoju tvarsčiu, skirtu NexoBrid ant žaizdos sulaikyti.

Infekcijos ir infestacijos

Dažnas: žaizdos infekcija*

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnas: nesunkios alerginės reakcijos, pvz., išbėrimas^a

Dažnis nežinomas: sunkios alerginės reakcijos, tarp jų anafilaksija^a

Širdies sutrikimai

Dažnas: tachikardija*

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas: žaizdos komplikacija*

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: karščiavimas, hipertermija*

Dažnas: vietinis skausmas*

* žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ toliau.

a žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Karščiavimas/hipertermija

Apibendrintais duomenimis tyrimuose MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02, kurių metu gydoma sritis prieš užtepant šio vaistinio preparato ir paskui kaip įprasta buvo apdorojama antibakteriniu tirpalu (žr. 4.2 skyrių), karščiavimas arba hipertermija nustatyta 15,2 % šiuo vaistiniu preparatu gydytų pacientų ir 11,3 % kontrolinės grupės pacientų, gydytų pagal gydymo standartą (GS).

Atliekant ankstesnius tyrimus, kurių metu gydoma sritis nebuvo apdorojama antibakteriniu tirpalu (tyrimus MW2001-10-03 ir MW2002-04-01), karščiavimas arba hipertermija nustatyta 35,1 % NexoBrid gydytų pacientų, palyginti su 8,6 % pacientų, gydytų pagal GS.

Vietinis skausmas

Apibendrintais duomenimis tyrimuose MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02, kurių metu šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams buvo taikomas rekomenduojamas profilaktinis nuskausminimas, paprastai taikomas nudegusiems pacientams didelio perrišimo atveju (žr. 4.2 skyrių), skausmas nustatytas 4,0 % šiuo vaistiniu preparatu gydytų pacientų ir 3,8 % kontrolinės grupės pacientų, gydytų pagal GS.

Atliekant ankstesnius tyrimus, kurių metu šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams nuskausminimas buvo taikomas pagal poreikį, skausmas nustatytas 23,4 % šiuo vaistiniu preparatu gydomų pacientų ir 5,7 % pagal GS gydomos grupės pacientų.

Žaizdos infekcija

Apibendrintais duomenimis tyrimuose, kurių metu gydoma sritis prieš užtepant vaistinio preparato ir paskui kaip įprasta buvo apdorojama antibakteriniu tirpalu (tyrimai MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02) žaizdos infekcijų dažnis buvo 5,4 % vaistinio preparato grupėje ir 8,1 % gydymo standarto grupėje.

Apibendrintais tyrimų, atliktų prieš rutininio apdorojimo antibakteriniu tirpalu taikymą, duomenimis (tyrimai MW2001-10-03 ir MW2002-04-01), žaizdos infekcijų dažnis buvo 7,8 % vaistinio preparato grupėje ir 0 % gydymo standarto grupėje.

Žaizdų komplikacijos

Registruota šių žaizdų komplikacijų: žaizdos pagilėjimas, žaizdos išdžiūvimas, žaizdos kartotinis atsivėrimas, transplantato praradimas / neprigijimas ir vietinė intraderminė hematoma.

Apibendrintais duomenimis 2 ir 3 fazės tyrimuose (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02), kuriuose dalyvavo 300 pacientų, gydytų NexoBrid, ir 195 pacientai, gydyti pagal GS, registruoti šie nepageidaujamo poveikio duomenys: žaizdų komplikacijos 3 % NexoBrid gydytų pacientų ir 1,5 % pagal GS gydytų pacientų; odos transplantato praradimas / neprigijimas 3 % NexoBrid gydytų pacientų ir 2,5 % pagal GS gydytų pacientų; žaizdos irimas 1 % abejuose šiuo vaistiniu preparatu ir pagal GS gydytų pacientų grupėse; vietinė intraderminė hematoma 0,7 % NexoBrid gydytų pacientų ir nė vieno atvejo pagal GS gydytiems pacientams.

Tachikardija

Apibendrintais duomenimis 2 ir 3 fazės tyrimuose (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02) 2,7 % pacientų patyrė tachikardiją greitai po gydymo NexoBrid. Reikia atsižvelgti į alternatyvias tachikardijos priežastis (pvz., bendroji nudegimo būklė, skausmingos procedūros, karščiavimas ir dehidratacija).

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. Šis vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti jaunesniems nei 18 metų pacientams (žr. 4.2 skyrių).

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 – vaistiniai preparatai žaizdoms ir opoms gydyti, proteoliziniai fermentai; ATC kodas – D03BA03.

Veikimo mechanizmas

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinių tyrimų vystymo programoje bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu buvo gydomi iš viso 467 pacientai.

Tyrimas DETECT (MW2010-03-02) (3b fazės)

Šis tyrimas – tai daugiacentris, tarptautinis, vertintojui koduotas, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas trijų grupių tyrimas, skirtas nustatyti gydymo šiuo vaistiniu preparatu pranašumą, lyginant su kontroline medžiaga geliniu nešikliu (placebu) ir gydymu pagal gydymo standartą (GS) hospitalizuotiems suaugusiesiems tiriamiesiems, patyrusiems dalinį nudegimą, apimančią giliuosius odos sluoksnius (DaGOS) ir (arba) visų odos sluoksnių (VOS) terminį nudegimą, paveikusį >3 % BKPP, kai visas nudegiminių žaizdų plotas ne didesnis kaip 30 % BKPP. Vidutinė tikslinės žaizdos (TŽ) dalis, išreikšta BKPP %, buvo apie 6 %.

Suplanuotos etapinės analizės: pirmoji analizė atlikta ūminės fazės pabaigoje (nuo pradinio vertinimo praėjus 3 mėnesiams po to, kai visiškai užsivėrė paskutinio paciento žaizdos), o antroji analizė atlikta po to, kai paskutinis pacientas atliko stebėjimo po 12 mėnesių vizitą.

Atsitiktinių imčių būdu santykiu 3:3:1 (vaistinis preparatas : GS : gelinis nešiklis) atrinkti iš viso 175 tiriamieji (ketinama gydyti kohorta), o gydymas skirtas 169 tiriamiesiems. GS gydymo grupės pacientai tyrėjo nuožiūra gydyti pagal chirurginį arba nechirurginį GS.

Bendrieji tiriamųjų demografiniai ir pradinio žaizdos vertinimo duomenys visose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Šio vaistinio preparato grupėje amžiaus intervalas buvo nuo 18 iki 75 metų, GS grupėje – nuo 18 iki 72 metų, o gelinio nešiklio grupėje – nuo 18 iki 70 metų. Į tyrimą buvo įtraukta šešiolika ≥ 65 metų pacientų (9,1 %). Septyni (7) pacientai (9,3 %) iš jų pateko į vaistinio preparato grupę, 5 pacientai (6,7 %) į GS grupę ir 4 pacientai (16 %) į gelinio nešiklio grupę. Amžiaus vidurkis visose 3 grupėse buvo 41 metai, atitinkamai 65 %, 79 % ir 60 % tiriamųjų vaistinio preparato, GS ir gelinio nešiklio (placebo) grupėse buvo vyrai. Tikslinė žaizda (TŽ) buvo nudegimo sritis (kurioje reikėjo pašalinti šašą), gydyta NexoBrid, pagal GS arba geliniu nešikliu. Vertinant pacientus, vidutinis TŽ plotas, išreikštas BKPP %, gydymo vaistiniu preparatu grupėje buvo 6,28 %, gydymo pagal GS grupėje – 5,91 %, o gelinio nešiklio grupėje – 6,53 % (vidutiniškai 1,7 TŽ tiriamajam).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo visiško (>95 %) šašo pašalinimo dažnis, palyginti su gelinio nešiklio grupe. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė laiką iki visiško šašų pašalinimo, chirurginės našos sumažėjimą ir su išvalymu susijusį kraujo netekimą, palyginti su GS. Laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo, ilgalaikis estetinio vaizdo atstatymas ir funkcionalumas pagal modifikuotą Vankuverio randų vertinimo skalę (angl. *Modified Vancouver Scar Scale*, MVSS) išmatuoti po 12 mėnesių stebėjimo periodo ir šie duomenys išanalizuoti kaip saugumo vertinamosios baigtys.

Visiško šašų pašalinimo dažnis tyrimo DETECT metu

	NexoBrid (ŠP / N)	Gelinis nešiklis (ŠP / N)	p vertė
Visiško šašų pašalinimo dažnis	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

ŠP = šašų pašalinimas

Palyginti su GS, gydant vaistiniu preparatu reikšmingai sumažėjo poreikis šalinti šašą chirurginiu būdu (atliekant tangentinį / minimalųjį / avulsinį / su „Versajet“ ir (arba) dermabrazinį išpjovimą), laikas iki visiško šašų pašalinimo ir bendrasis kraujo praradimas, susijęs su šašų šalinimu, kaip nurodyta toliau. Panašus šašų pašalinimo veiksmingumas stebėtas ir senyvų žmonių populiacijoje.

Chirurginio šašų išpjovimo dažnis, laikas iki visiško šašų pašalinimo ir kraujo praradimas tyrimo DETECT metu

	NexoBrid (N = 75)	Gydymo standartas (N = 75)	p vertė
Chirurginio šašų išpjovimo dažnis (tiriamųjų skaičius)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p < 0,0001
Laikas iki visiško šašų pašalinimo	1,0 paros	3,8 paros	p < 0,0001
Kraujo praradimas, susijęs su šašų šalinimu ^a	14,2 ($\pm 512,4$) ml	814,5 ($\pm 1 020,3$) ml	p < 0,0001

	NexoBrid (N = 75)	Gydymo standartas (N = 75)	p vertė
--	------------------------------	---	----------------

^a Faktinis kraujo praradimas (FKP) apskaičiuotas taikant metodą, aprašytą McCullough 2004:

$$FKP = \frac{AKT * (Hb_{prieš} - Hb_{po})}{(Hb_{prieš} + Hb_{po})/2} + T_{VK} + \frac{5}{3}T_{EK}$$

AKT = apskaičiuotasis kraujo tūris, nustatytas pagal formulę 70 cm³/kg*kūno masė (kg);

(Hb_{prieš} – Hb_{po}) = Hb pokytis šalinant šašus; T_{VK} = šalinant šašus perpilto viso kraujo tūris [ml]; T_{EK} = šalinant šašus perpilto eritrocitų koncentrato tūris [ml].

Ilgalaikiai duomenys (12 mėnesių)

3-iosios fazės tyrimas (DETECT) apėmė ilgalaikio stebėjimo laikotarpį, skirtą estetinio vaizdo atstatymui ir funkcionalumui įvertinti. Po 12 mėnesių atlikus vertinimą pagal modifikuotą Vankuverio randų vertinimo skalę (angl. *Modified Vancouver Scar Scale*, MVSS) vaistinio preparato, GS ir gelinio nešiklio grupėse nustatyti palyginami rezultatai, kai vidutiniai įvertinimo balai buvo atitinkamai 3,70; 5,08 ir 5,63. Statistinės analizės parodė, kad gydymas vaistiniu preparatu yra ne prastesnis (pagal iš anksto nustatytą 1,9 taškų ne prastesnio rezultato (NPR) ribą), palyginti su GS (p < 0,0027).

Funkcionalumo ir gyvenimo kokybės (GK) rodikliai po 12 mėnesių visose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Vidutinis balas pagal apatinių galūnių funkcionalumo skalę (angl. *Lower Extremity Functional Scale*, LEFS) buvo panašus vaistinio preparato ir GS grupėse (ir kiek žemesnis gelinio nešiklio grupėje). Vidutiniai QuickDASH įvertinimo rezultatai buvo panašūs GS ir gelinio nešiklio grupėse ir kiek žemesni vaistinio preparato grupėje. Judesio amplitudės (JA) vertinimo rezultatai buvo panašūs vaistinio preparato ir GS grupėse, o gelinio nešiklio grupėje procentinė dalis pacientų, kuriems nustatyta patloginė JA rezultatai, buvo didesnė. Ilgalaikė GK, išmatuota pagal EQ-5D vaizdinę analoginę skalę (VAS) ir pagal nudegimams taikomą trumpąją sveikatos skalę (angl. *Burn Specific Health Scale-Brief*, BSHS-B), visose gydymo grupėse buvo panaši.

Galimas poveikis širdžiai

Papildomo poveikio širdžiai tyrimo metu galimas vaistinio preparato poveikis EKG parametrų vertintas pagal 150 pacientų EKG duomenis. Tyrimu nenustatyta aiškaus šio vaistinio preparato poveikio širdies susitraukimų dažniui, PR intervalui, QRS trukmei (širdies depolarizacijai) ir širdies repoliarizacijai (QTc). Naujų kliniškai svarbių morfologinių EKG pokyčių, vertintinų kaip susirūpinimą keliantis signalas, nenustatyta.

Tyrimas MW2004-02-11 (3 fazės)

Tai buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, tarptautinis, atvirasis, patvirtinamasis 3 fazės tyrimas, kuriuo šis vaistinis preparatas lygintas su GS hospitalizuotiems pacientams, kurių gilūs dalies sluoksnių nudegimai ir (arba) visų sluoksnių terminiai nudegimai sudarė 5–30 % BKPP, tačiau bendrai nudegiminės žaizdos sudarė ne daugiau kaip 30 % BKPP. Vidutinė gydytos TŽ sritis, išreikšta BKPP %, šio vaistinio preparato grupėje buvo 5,1 (±3,5), o GS grupėje – 5,2 (±3,4).

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

Amžiaus intervalas šio vaistinio preparato 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 antrą papildomą priminę 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.

	NexoBrid	GS	p vertė
Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)			
Žaizdų skaičius	106	88	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	15,1 %	62,5 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija ¹ , % (vidurkis ± SN)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas*			
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
Gilaus dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)			
Žaizdų skaičius	163	170	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	24,5 %	70,0 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija ¹ , % (vidurkis ± SN)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo (laikas nuo Informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo**)			
Pacientų skaičius ²	70	78	
Dienos iki paskutinės žaizdos užsivėrimo (vidurkis ± SN)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Laikas iki sėkmingo šašų pašalinimo			
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	

¹ Jei buvo keli chirurginiai seansai, matuojama pirmojo seanso metu.

² 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.

Ilgalaikiai duomenys

Daugiacentriu, neintervenciniu, vertintojui koduotu tyrimu (MW2012-01-02) vertintas ilgalaikis randėjimas ir gyvenimo kokybė suaugusiesiems ir vaikams, dalyvavusiems tyrime MW2004-11-02.

Į klinikinį tyrimą įtraukti iš viso 89 tiriamieji, įskaitant 72 suaugusiuosius (>18 metų) ir 17 tiriamųjų vaikų. Palyginus tiriamųjų, įtrauktų į tyrimą MW2012-01-02, pradinio vertinimo duomenis su į tyrimą neįtrauktų tiriamųjų duomenimis nustatyta, kad įtraukta į tyrimą populiacija atspindi tyrimo MW-2004-11-02 populiaciją.

Po 2–5 metų įvertinus randus pagal MVSS, visose tiriamosiose grupėse nustatyti palyginami rezultatai, o vidutinis visas bendrasis balas vaistinio preparato ir GS grupėse buvo atitinkamai 3,12 ir 3,38 ($p = 0,88$).

GK suaugusiesiems vertinta pagal SF-36 klausimyną. Vidutiniai įvairių parametrų rezultatai vaistinio preparato grupėje buvo panašūs į nustatytus GS grupėje. Bendrasis fizinės būklės komponento balas (atitinkamai 51,1 ir 51,3) ir bendrasis psichinės būklės komponento balas (atitinkamai 51,8 ir 49,1) vaistinio preparato ir GS grupėse buvo palyginami.

Vaikų populiacija

Tyrimo MW2004-11-02 metu gautų veiksmingumo duomenų, tiriant vaikų bei paauglių pogrupius, santrauka pateikta toliau. Turimų duomenų nepakanka; todėl jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

	NexoBrid	GS	p vertė
Gilau dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)			
Žaizdų skaičius	23	22	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	21,7 %	68,2 %	0,0017
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija ¹ , % (vidurkis ± SN)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
Gilau dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas*			
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
Gilau dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)			
Žaizdų skaičius	29	41	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	20,7 %	78 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija ¹ , % (vidurkis ± SN)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo (laikas nuo Informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo**)			
Pacientų skaičius ²	14	15	

Dienos iki paskutinės žaizdos uždarymo (vidurkis ± SN)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Laikas iki sėkmingo šašų pašalinimo			
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	

¹ Jei buvo keli chirurginiai seansai, matuojama pirmojo seanso metu.

² 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.

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

Apibendrinti 3 fazės tyrimų (tyrimai MW2010-03-02 ir MW2004-02-11) duomenys

Žaizdų užsivėrimo duomenų analizė

Tyrimo DETECT (MW2010-03-02) metu išmatuotas vidutinis laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo vaistinio preparato ir GS grupėse siekė atitinkamai 29,35 paros [SN 19,33] ir 27,77 paros [SN 19,83] (apskaičiuota laiko mediana: 27 paros vaistinio preparato grupėje, plg. su 28 paromis GS grupėje) ir buvo nustatytas ne prastesnis rezultatas (pagal 7 parų ne prastesnio rezultato ribą), lyginant gydymą NexoBrid su gydymu pagal GS ($p = 0,0003$).

Apibendrinti abiejų 3 fazės tyrimų žaizdos užsivėrimo duomenų rezultatai patvirtino vaistinio preparato ne prastesnį poveikį, palyginti su GS, remiantis 7 parų ne prastesnio rezultato riba. Remiantis apibendrintais tyrimo DETECT ir tyrimo MW2004-02-11 duomenimis, laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo vaistinio preparato grupėje buvo šiek tiek ilgesnis nei GS grupėje, skaičiuojant pagal aktualius duomenis (vidutiniškai 31,7 paros vaistinio preparato grupėje, plg. su 29,8 paros GS grupėje) arba apskaičiuojant Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) metodu (mediana: 30,0 paros, plg. su 25,0 paros). Laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo buvo mažiau kaip 7 paromis ilgesnis šio vaistinio preparato grupėje nei GS grupėje (ne prastesnio rezultato $p = 0,0006$).

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai

Jungtinė 3 fazės tyrimų (tyrimų MW2010-03-02 ir MW2004-02-11) analizė parodė, kad pacientų, patyrusių sunkių gydymo sukeltų nepageidaujamų reiškinų (GSNR), procentinė dalis vaistinio preparato grupėje (8,5 %; 15/177) ir GS grupėje (6,7 %; 10/149) buvo panaši (<2 % skirtumas).

Abejose grupėse dažniausiai registruoti sunkūs GSNR susiję su infekcijų ir infestacijų organų sistemų grupe: vaistinio preparato – 2,8 %, o GS – 2,7 %.

Tik 2 reiškiniai nustatyti daugiau kaip 1 pacientui (sepsis pasireiškė 3 pacientams vaistinio preparato grupėje ir 1 pacientui GS grupėje, bakterinė žaizdos infekcija pasireiškė 2 pacientams vaistinio preparato grupėje, ir žaizdos infekcija pasireiškė vienam pacientui GS grupėje).

Su sepsio ir bakteriemijos pasireiškimu susiję nepageidaujami reiškiniai (sunkūs ir nesunkūs) vaistinio preparato ir GS grupėse registruoti panašiu dažniu: 2,8 % vaistinio preparato grupėje ir 2 % GS grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Žvalgamosios farmakokinetikos analizės atliktos naudojant NexoBrid grupės pacientų poaibį, kurie dalyvavo tyrime MW2008-09-03 ir tyrime MW2010-03-02 (DETECT), taikant vienodą bioanalizės metodą. Analizės atliktos naudojant NexoBrid koncentracijos serume duomenis, palyginti su laiko ir gydymo seansų skaičiaus duomenimis.

Užtepus vaistinio preparato vietiškai, visiems pacientams nustatyta sisteminė jo ekspozicija. Iš esmės nustatyta, kad jis absorbuojamas greitai, T_{max} vertės mediana yra 4,0 val. (tiek trunka gydymas užtepus). NexoBrid ekspozicija stebėta 48 valandas po dozės skyrimo, per kurias buvo galima nustatyti jo koncentraciją serume. Įvertinus, daugumai pacientų nebuvo galima nustatyti jo koncentracijos po 72 valandų.

Tyrimuose MW2008-09-03 ir MW2010-03-02 nustatyti ekspozicijos rezultatai išvardyti lentelėje toliau.

Ne visiems pacientams nustatytos vertės vėliau nei po 4 valandų, pvz., AUC_{paskut} vertės kai kuriems pacientams nustatytos tik po 4 valandų ekspozicijos, o kitiems pacientams – po 48 valandų ekspozicijos.

Abiejuose FK tyrimuose nustatyta statistiškai reikšminga C_{max} serume koreliacija su AUC_{0-4} vertėmis, palyginti su doze arba % nuo BKPP, pagal kuriuos galima numatyti nuo dozės / gydomosios srities ploto priklausomą ekspozicijos padidėjimą. Vaistiniu preparatu gydytos žaizdos gylis sisteminei ekspozicijai reikšmingo poveikio neturėjo.

FK parametrų*, išmatuotų visiems tyrimų MW2008-09-03 ir MW2010-03-02 pacientams, suvestinė

Tyrimo ID	N	T_{max} Mediana (intervalas) (val.)	C_{max} (ng/ml)	C_{max} / dozė (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	AUC_{0-4} / dozė (h*ng/ml/g)	AUC_{paskut} (h*ng/ml)	AUC_{paskut} / dozė (h*ng/ml/g)
Tyrimas MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50–4,1)	800 (±640)	44,7 (±36,6)	1930 (±648) ^a	103 (±48,8) ^a	2760 (±2870)	149 (±147)
Tyrimas MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50–12)	200 (±184) (min. = 30,7) (maks. = 830)	16,4 (±11,9)	516 (±546)	39,8 (±29,7)	2500 (±2330)	215 (±202)

*Vertės registruotos kaip vidurkis (±SN), išskyrus T_{max} vertę, kuri registruota kaip mediana (min.–maks.).

AUC_{paskut} = plotas po kreive iki paskutinio matavimo laiko taško; AUC_{0-4} = plotas po koncentracijos ir laiko kreive nuo nulio laiko taško iki 4 val.; C_{max} = maksimali stebėta koncentracija; T_{max} = laikas, kada stebėta maksimali koncentracija.

Pasiskirstymas

Remiantis literatūros duomenimis, maždaug 50 % bromelaino jungiasi su žmogaus plazmos antiproteinazių α_2 makroglobulinu ir α_1 antichimotripsinu.

Eliminacija

Vidutinės pusinės eliminacijos laiko vertės svyravo nuo 12 iki 17 valandų ir patvirtino, kad šio vaistinio preparato koncentracija serume neaptinkama po gydymo praėjus 72 valandoms.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos parametrai ir absorbcijos apimtis vaikams neištirti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vartojant šį vaistinį preparatą ant nepažeistos miniatiūrinių kiaulių odos reikšmingo dirginimo nestebėta, 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 šį vaistinį preparatą 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 šį vaistinį preparatą 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

Milteliai

Amonio sulfatas
Acto rūgštis

Gelis

Karbomeras 980
Dinatrio fosfatas, bevandenis
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais ir kadangi sumaišius vaistinį preparatą jo fermentų aktyvumas vis labiau mažėja, paruoštą vaistinį 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

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. Maišant šio vaistinio preparato miltelius su geliu reikia imtis atitinkamų priemonių, įskaitant pirštinių mūvėjimą ir apsauginių drabužių vilkėjimą bei akis saugančių akinių ir chirurginės kaukės naudojimą, jeigu reikia (žr. 4.4 skyrių). Miltelių negalima įkvėpti, žr. 4.2 skyrių.

Reikia vengti atsitiktinio patekimo į akis. Patekus vaistinio preparato į akis, reikia plauti akis gausiu vandeniu kiekiau ne trumpiau kaip 15 minučių. Patekus ant odos, reikia nuplauti vaistinį preparatą vandeniu.

Gelio ruošimas (miltelių sumaišymas su geliu)

- 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
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Vokietija
e-mail: info@mediwound.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/803/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gruodžio 18 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugpjūtis 12 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 ar visų odos sluoksnių terminis nudegimas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą turi tepti tik kvalifikuoti sveikatos priežiūros specialistai specialiuose nudegimų centruose.

Dozavimas

5 g milteliai, sumaišyti su 50 g gelio, tepami suaugusiesiems ant 2,5 % bendro kūno paviršiaus ploto (BKPP) sudarančios nudegiminės žaizdos srities 1,5–3 mm storio gelio sluoksniu.

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

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

Tepti vaistinį preparatą antrą kartą ir daugiau nerekomenduojama.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Senyvi pacientai

Vartojimo senyviems (> 65 metų) pacientams patirtis yra nedidelė. Dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Šio gydymo 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.

Šis vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti jaunesniems nei 18 metų pacientams.

Vartojimo metodas

Vartoti ant odos.

Prieš vartojant miltelius reikia sumaišyti su geliu, kad gautųsi vienalytis gelis. Maišymo instrukcijas pateikiamos 6.6 skyriuje.

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

Kiekvieną flakoną, gelį arba paruoštą gelį reikia vartoti tik vieną kartą.

Prieš vartojant gelį, žaizdos srityje reikia pašalinti vietiskai vartojamus vaistinius preparatus (pvz., sidabro sulfadiaziną ar povidono jodą) ir nuvalyti žaizdą, nes šašas, prisotintas vaistinių preparatų, ir jų likučiai silpnina gelio poveikį ir mažina jo veiksmingumą.

Vaistinio preparato ruošimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Atsargumo priemonės prieš atliekant veiksmus su vaistiniu preparatu arba jį vartojant

Maišant šio vaistinio preparato miltelius su geliu reikia imtis atitinkamų priemonių, įskaitant pirštinių mūvėjimą ir apsauginių drabužių vilkėjimą bei akis saugančių akinių ir chirurginės kaukės naudojimą, jeigu reikia (žr. 4.4 skyrių) Miltelių negalima įkvėpti (žr. 6.6 skyrių).

Paciento ir žaizdos srities ruošimas

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

- Fermentinio žaizdos išvalymo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą. 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 geliu ir trukdo jam pašalinti šašą.
- Reikia uždėti ir 2 valandas palaikyti antibakteriniu tirpalu suvilgytą tvarstį.
- Prieš vartojant gelį reikia pašalinti visus vietiskai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai gali silpninti 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 geliu.
Kad būtų išvengta galimo nutrintos odos dirginimo dėl netinkamo sąlyčio su geliu ir galimo kraujavimo iš žaizdos vietos, tokias tiesiogines 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.

Gelio vartojimas

- Sudrėkinkite sritį, kurią reikia gydyti, apšlakstydami steriliu fiziologiniu tirpalu apimant sritį, apribotą riebaus tepalo sudaryto lipnaus barjero.
- Per 15 minučių nuo sumaišymo gelį reikia užtepti vietiškai ant sudrėkintos nudegiminės žaizdos 1,5–3 milimetrų storiu.
- Tada žaizdą reikia padengti steriliu sandarinamosios plėvelės tvarščiu, kuris prilimpa prie sterilios lipnios barjerinės medžiagos, naudojamos kaip aprašyta pirmiau pateiktuose nurodymuose (žr. *Paciento ir žaizdos srities ruošimas*). Gelis turi užpildyti visą sandarinamąjį tvarstį; reikia užtikrinti, kad po šiuo sandarinamuoju tvarščiu neliktų oro. Švelniai prispausdami sandarinamąjį tvarstį sąlyčio su lipniu barjeru srityje, užtikrinsite sandarinamosios plėvelės ir sterilios lipnios barjerinės medžiagos sukibimą bei viso gelio sulaikymą gydomoje srityje.
- Sutvarstyta žaizdą reikia padengti laisvu, storu puriu tvarščiu, kuris prilaikomas bintu.
- Tvarstis turi likti ant žaizdos 4 valandas.

Gelio pašalinimas

- Vaistinio preparato pašalinimo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą. Reikia skirti tinkamus profilaktinius skausmo malšinančius vaistinius preparatus bent 15 minučių prieš užtepant gelį.
- Po 4 valandų gydymo vaistiniu preparatu 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 tvarščiais.
- 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.
- Taikant gydymą, žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo. Taip pat, taikant šį gydymą, reikia apsvarstyti galimybę kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo, ant gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų uždėti nuolatinės odos dangas (pvz., autogeninius transplantatus) (žr. 4.4 skyrių).

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

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Reikia atsižvelgti į šio vaistinio preparato (baltymų preparato) gebėjimą sukelti sensibilizaciją. Gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, tarp jų anafilaksiją (su tokiais požymiais, kaip išbėrimas, eritema, hipotenzija, tachikardija), pasitaikiusias pacientams, kurių žaizdos buvo valomos taikant šį gydymą (žr. 4.8 skyrių). Tokiais atvejais nuspręsta, kad priežastinis ryšys su šio vaistinio preparato vartojimu yra galimas, bet taip pat reikia atsižvelgti į alergijos į kartu skiriamus vaistinius preparatus (pvz., opioidinius analgetikus) galimybę.

Literatūroje pranešta apie alergines reakcijas į įkvepiamąjį 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). Pavojaus darbo saugai tyrimu, kuriuo vertintas ruošiant NexoBrid gelį į orą patenkančių dalelių kiekis, nenustatyta.

Be to, gauta pranešimų apie uždelsto tipo alerginę odos reakciją (cheilitą) po ilgesnės trukmės ekspozicijos per odą (burnos skalavimo), taip pat įtariamą sensibilizaciją po ekspozicijos per burną ir kartotinės profesinės ekspozicijos per kvėpavimo takus.

Prieš skiriant reikia iširti alergijų anamnezę (žr.4.3 ir 6.6 skyrius).

Patekus ant odos, vaistinį preparatą reikia nuplauti vandeniu, kad sumažėtų odos sensibilizacijos tikimybė (žr. 6.6 skyrių).

Poveikis odai

Patekus ant odos NexoBrid reikia nuplauti vandeniu, kad sumažėtų odos sensibilizacijos 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.

Skausmo malšinimas (analgezija)

Fermentinio žaizdos išvalymo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą.

Nudegiminės žaizdos, kurioms šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas

Šio gydymo nerekomenduojama taikyti:

- 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 vaistiniu preparatu ir padidėjusios kenksmingos medžiagos paskleidimo rizikos;
- kai yra kojų nudegimai cukriniu diabetu sergantiems pacientams ir pacientams, sergantiems kraujagyslių okliuzine liga;
- kai yra elektros nudegimai.

Nudegimai, kuriems vartojimo patirties nepakanka arba nėra

Nėra šio vaistinio preparato vartojimo patirties gydant tarpvietės ir lyties organų nudegimus.

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, šį vaistinį preparatą reikia vartoti atsargiai.

Veido nudegiminės žaizdos

Literatūroje pateikta pranešimų apie sėkmingą šio vaistinio preparato vartojimą ant veido nudegiminių žaizdų. Šio vaistinio preparato naudojimo nudegimams gydyti patirties neturintiems chirurgams negalima pradėti jį naudoti žaizdoms veido srityje. Tokiems pacientams šį gydymą taikyti reikia atsargiai.

Akių apsauga

Reikia vengti tiesioginio sąlyčio su akimis. Gydant veido nudegimus būtina kruopščiai apsaugoti akis ant jų užtepant riebaus akių tepalo ir aplink jas naudojant lipnų barjerą sudarantį vazelino tepalą, apsaugantį akis ir padengiantį jas uždarančiąja plėvele.

Patekus vaistinio preparato į akis, plaukite akis gausiu vandens kiekiu ne trumpiau kaip 15 minučių. Prieš žaizdos išvalymą ir po jo rekomenduojama oftalmologinis ištyrimas.

Sisteminė absorbcija

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

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

Žaizdų komplikacijų prevencija

Vartojant šį vaistinį preparatą reikia laikytis bendrųjų tinkamos nudegiminių žaizdų priežiūros principų. Tarp šių principų yra tinkamas žaizdos uždengimas, kadangi yra neapsaugoti audiniai (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių 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 sulėtėjo žaizdos užsivėrimas, todėl gali padidėti su žaizda susijusių komplikacijų rizika. Todėl žaizdose, kuriose yra visų sluoksnių nudegimo ir gilaus dalies sluoksnių nudegimo sričių, kurios neužgis savaime ir epitelizacijai vykstant tinkamu greičiu, reikia naudoti autogeninius transplantatus kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid (žr. 5.1 skyrių). Taip pat reikia apsparstyti galimybę kiek galima greičiau po žaizdos išvalymo NexoBrid ant gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdų uždėti nuolatines odos dangas (pvz., autogeninius transplantatus) (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 nuolatinių 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 nu grindant, kad tvarstis priliptų.

Koagulopatija

Po geriamojo bromelaino vartojimo, kaip galimas poveikis, literatūroje nurodomas 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. Šio vaistinio preparato klinikinių tyrimų metu padidėjusio polinkio kraujuoti ar kraujavimo žaizdos išvalymo vietoje nenustatyta.

Gydymo negalima taikyti pacientams, turintiems nekontroliuojamų kraujo krešėjimo sutrikimų. Jį reikia taikyti atsargiai pacientams, kurie vartoja antikoaguliantus ar kitus vaistinius preparatus, veikiančius kraujo krešėjimą, ir pacientams, kuriems yra 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 sutrikimo ir kraujavimo požymiai.

Klinikinis stebėjimas

Be įprasto nudegusių pacientų stebėjimo (pvz., pagrindinių organizmo būklės rodiklių, tūrio/vandens/elektrolitų būklės, klinikinės kraujo analizės, albumino serume ir kepenų fermentų aktyvumo stebėjimo), reikia stebėti, ar šiuo vaistiniu preparatu 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 šį vaistinį preparatą reikia pašalinti visus vietišškai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai silpnina šio vaistinio preparato poveikį ir taip mažina jo veiksmingumą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vaistiniai preparatai, turintys poveikį krešėjimui

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 (žr. 4.4 skyrių).

CYP 2C8 ir CYP 2C9 substratai

Absorbuotas vaistinis preparatas yra citochromo P 450 2C8 (CYP2C8) bei P450 2C9 (CYP2C9) inhibitorius. Į tai reikia atsižvelgti skiriant šį vaistinį preparatą 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

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

Fluorouracilas ir vinkristinas

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

AKF inhibitoriai

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

Benzodiazepinai, barbitūratai, narkotikai ir antidepresantai

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 bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato vartojimą nėštumo metu nėra.

Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima tinkamai įvertinti šio vaistinio preparato gebėjimą trikdyti embriono ir (arba) vaisiaus vystymąsi (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi šio vaistinio preparato vartojimo saugumas nėštumo metu dar neiširtas, jo 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 šio vaistinio preparato poveikiui vaisingumui įvertinti, neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo trumpalaikis karščiavimas/hipertermija ir vietinis skausmas (dažnis atitinkamai 15,2 % ir 4,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), Labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Toliau nurodytas nepageidaujamų reakcijų dažnis atspindi šio vaistinio preparato 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 gydymo taikymo uždengiant žaizdos sritį sandarinamuoju tvarsčiu, skirtu NexoBrid ant žaizdos sulaikyti.

Infekcijos ir infestacijos

Dažnas: žaizdos infekcija*

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnas: nesunkios alerginės reakcijos, pvz., išbėrimas^a
Dažnis nežinomas: sunkios alerginės reakcijos, tarp jų anafilaksija^a

Širdies sutrikimai

Dažnas: tachikardija*

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas: žaizdos komplikacija*

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: karščiavimas, hipertermija*

Dažnas: vietinis skausmas*

* žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ toliau.

a žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Karščiavimas/hipertermija

Apibendrintais duomenimis tyrimuose MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02, kurių metu gydoma sritis prieš užtepant šio vaistinio preparato ir paskui kaip įprasta buvo apdorojama antibakteriniu tirpalu (žr. 4.2 skyrių), karščiavimas arba hipertermija nustatyta 15,2 % šiuo vaistiniu preparatu gydytų pacientų ir 11,3 % kontrolinės grupės pacientų, gydytų pagal gydymo standartą (GS).

Atliekant ankstesnius tyrimus, kurių metu gydoma sritis nebuvo apdorojama antibakteriniu tirpalu (tyrimus MW2001-10-03 ir MW2002-04-01), karščiavimas arba hipertermija nustatyta 35,1 % šiuo NexoBrid gydytų pacientų, palyginti su 8,6 % pacientų, gydytų pagal GS.

Vietinis skausmas

Apibendrintais duomenimis tyrimuose MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02, kurių metu šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams buvo taikomas rekomenduojamas profilaktinis nuskausminimas, paprastai taikomas nudegusiems pacientams didelio perrišimo atveju (žr. 4.2 skyrių), skausmas nustatytas 4,0 % šiuo vaistiniu preparatu gydytų pacientų ir 3,8 % kontrolinės grupės pacientų, gydytų pagal GS.

Atliekant ankstesnius tyrimus, kurių metu šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams nuskausminimas buvo taikomas pagal poreikį, skausmas nustatytas 23,4 % šiuo vaistiniu preparatu gydomų pacientų ir 5,7 % pagal GS gydomos grupės pacientų.

Žaizdos infekcija

Apibendrintais duomenimis tyrimuose, kurių metu gydoma sritis prieš užtepant vaistinio preparato ir paskui kaip įprasta buvo apdorojama antibakteriniu tirpalu (tyrimai MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02) žaizdos infekcijų dažnis buvo 5,4 % vaistinio preparato grupėje ir 8,1 % gydymo standarto grupėje.

Apibendrintais tyrimų, atliktų prieš rutininio apdorojimo antibakteriniu tirpalu taikymą, duomenimis (tyrimai MW2001-10-03 ir MW2002-04-01), žaizdos infekcijų dažnis buvo 7,8 % vaistinio preparato grupėje ir 0 % gydymo standarto grupėje.

Žaizdų komplikacijos

Registruota šių žaizdų komplikacijų: žaizdos pagilėjimas, žaizdos išdžiūvimas, žaizdos kartotinis atsivėrimas, transplantato praradimas / neprigijimas ir vietinė intraderminė hematoma.

Apibendrintais duomenimis 2 ir 3 fazės tyrimuose (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02), kuriuose dalyvavo 300 pacientų, gydytų NexoBrid, ir 195 pacientai, gydyti pagal GS, registruoti šie nepageidaujamo poveikio duomenys: žaizdų komplikacijos 3 % NexoBrid gydytų pacientų ir 1,5 % pagal GS gydytų pacientų; odos

transplantato praradimas / neprigijimas 3 % NexoBrid gydytų pacientų ir 2,5 % pagal GS gydytų pacientų; žaizdos irimas 1 % abejuose NexoBrid ir pagal GS gydytų pacientų grupėse; vietinė intraderminė hematoma 0,7 % NexoBrid gydytų pacientų ir nė vieno atvejo pagal GS gydytiems pacientams.

Tachikardija

Apibendrintais duomenimis 2 ir 3 fazės tyrimuose (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 ir MW2010-03-02) 2,7 % pacientų patyrė tachikardiją greitai po gydymo NexoBrid. Reikia atsižvelgti į alternatyvias tachikardijos priežastis (pvz., bendroji nudegimo būklė, skausmingos procedūros, karščiavimas ir dehidratacija).

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. Šis vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti jaunesniems nei 18 metų pacientams (žr. 4.2 skyrių).

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 – vaistiniai preparatai žaizdoms ir opoms gydyti, proteoliziniai fermentai; ATC kodas – D03BA03.

Veikimo mechanizmas

Šio vaistinio preparato sudėtyje esančių fermentų mišinys atmirko nudegiminės žaizdos šašą. Specifiniai šį poveikį sukelianys komponentai nenustatyti. Pagrindinė sudedamoji dalis yra stiebų bromelainas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinių tyrimų vystymo programoje bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentratu buvo gydomi iš viso 467 pacientai.

Tyrimas DETECT (MW2010-03-02) (3b fazės)

Šis tyrimas – tai daugiacentris, tarptautinis, vertintojui koduotas, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas trijų grupių tyrimas, skirtas nustatyti gydymo šiuo vaistiniu preparatu pranašumą, lyginant su kontroline medžiaga geliniu nešikliu (placebu) ir gydymu pagal gydymo standartą (GS) hospitalizuotiems suaugusiesiems tiriamiesiems, patyrusiems dalinį nudegimą, apimančią giliuosius

odos sluoksnius (DaGOS) ir (arba) visų odos sluoksnių (VOS) terminį nudegimą, paveikusį >3 % BKPP, kai visas nudegiminių žaizdų plotas ne didesnis kaip 30 % BKPP. Vidutinė tikslinės žaizdos (TŽ) dalis, išreikšta BKPP %, buvo apie 6 %.

Suplanuotos etapinės analizės: pirmoji analizė atlikta ūminės fazės pabaigoje (nuo pradinio vertinimo praėjus 3 mėnesiams po to, kai visiškai užsivėrė paskutinio paciento žaizdos), o antroji analizė atlikta po to, kai paskutinis pacientas atliko stebėjimo po 12 mėnesių vizitą.

Atsitiktinių imčių būdu santykiu 3:3:1 (vaistinis preparatas : GS : gelinis nešiklis) atrinkti iš viso 175 tiriamieji (ketinama gydyti kohorta), o gydymas skirtas 169 tiriamiesiems. GS gydymo grupės pacientai tyrėjo nuožiūra gydyti pagal chirurginį arba nechirurginį GS.

Bendrieji tiriamųjų demografiniai ir pradinio žaizdos vertinimo duomenys visose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Šio vaistinio preparato grupėje amžiaus intervalas buvo nuo 18 iki 75 metų, GS grupėje – nuo 18 iki 72 metų, o gelinio nešiklio grupėje – nuo 18 iki 70 metų. Į tyrimą buvo įtraukta šešiolika ≥65 metų pacientų (9,1 %). Septyni (7) pacientai (9,3 %) iš jų pateko į vaistinio preparato grupę, 5 pacientai (6,7 %) į GS grupę ir 4 pacientai (16 %) į gelinio nešiklio grupę. Amžiaus vidurkis visose 3 grupėse buvo 41 metai, atitinkamai 65 %, 79 % ir 60 % tiriamųjų vaistinio preparato, GS ir gelinio nešiklio (placebo) grupėse buvo vyrai. Tikslinė žaizda (TŽ) buvo nudegimo sritis (kurioje reikėjo pašalinti šašą), gydyta NexoBrid, pagal GS arba geliniu nešikliu. Vertinant pacientus, vidutinis TŽ plotas, išreikštas BKPP %, gydymo vaistiniu preparatu grupėje buvo 6,28 %, gydymo pagal GS grupėje – 5,91 %, o gelinio nešiklio grupėje – 6,53 % (vidutiniškai 1,7 TŽ tiriamajam).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo visiško (>95 %) šašo pašalinimo dažnis, palyginti su gelinio nešiklio grupe. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė laiką iki visiško šašų pašalinimo, chirurginės naštos sumažėjimą ir su išvalymu susijusį kraujo netekimą, palyginti su GS. Laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo, ilgalaikis estetinio vaizdo atstatymas ir funkcionalumas pagal modifikuotą Vankuverio randų vertinimo skalę (angl. *Modified Vancouver Scar Scale*, MVSS) išmatuoti po 12 mėnesių stebėjimo periodo ir šie duomenys išanalizuoti kaip saugumo vertinamosios baigtys.

Visiško šašų pašalinimo dažnis tyrimo DETECT metu

	NexoBrid (ŠP / N)	Gelinis nešiklis (ŠP / N)	p vertė
Visiško šašų pašalinimo dažnis	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

ŠP = šašų pašalinimas

Palyginti su GS, gydant vaistiniu preparatu reikšmingai sumažėjo poreikis šalinti šašą chirurginiu būdu (atliekant tangentinį / minimalųjį / avulsinį / su „Versajet“ ir (arba) dermabrazinį išpjovimą), laikas iki visiško šašų pašalinimo ir bendrasis kraujo praradimas, susijęs su šašų šalinimu, kaip nurodyta toliau. Panašus šašų pašalinimo veiksmingumas stebėtas ir senyvų žmonių populiacijoje.

Chirurginio šašų išpjovimo dažnis, laikas iki visiško šašų pašalinimo ir kraujo praradimas tyrimo DETECT metu

	NexoBrid (N = 75)	Gydymo standartas (N = 75)	p vertė
Chirurginio šašų išpjovimo dažnis (tiriamųjų skaičius)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p < 0,0001
Laikas iki visiško šašų pašalinimo	1,0 paros	3,8 paros	p < 0,0001
Kraujo praradimas, susijęs su šašų šalinimu ^a	14,2 (±512,4) ml	814,5 (±1020,3) ml	p < 0,0001

	NexoBrid (N = 75)	Gydymo standartas (N = 75)	p vertė
--	------------------------------	---	----------------

^a Faktinis kraujo praradimas (FKP) apskaičiuotas taikant metodą, aprašytą McCullough 2004:

$$FKP = \frac{AKT * (Hb_{prieš} - Hb_{po})}{(Hb_{prieš} + Hb_{po})/2} + T_{VK} + \frac{5}{3}T_{EK}$$

AKT = apskaičiuotasis kraujo tūris, nustatytas pagal formulę 70 cm³/kg*kūno masė (kg);

(Hb_{prieš} – Hb_{po}) = Hb pokytis šalinant šašus; T_{VK} = šalinant šašus perpilto viso kraujo tūris [ml]; T_{EK} = šalinant šašus perpilto eritrocitų koncentrato tūris [ml].

Ilgalaikiai duomenys (12 mėnesių)

3-iosios fazės tyrimas (DETECT) apėmė ilgalaikio stebėjimo laikotarpį, skirtą estetinio vaizdo atstatymui ir funkcionalumui įvertinti. Po 12 mėnesių atlikus vertinimą pagal modifikuotą Vankuverio randų vertinimo skalę (angl. *Modified Vancouver Scar Scale*, MVSS) vaistinio preparato, GS ir gelinio nešiklio grupėse nustatyti palyginami rezultatai, kai vidutiniai įvertinimo balai buvo atitinkamai 3,70; 5,08 ir 5,63. Statistinės analizės parodė, kad gydymas vaistiniu preparatu yra ne prastesnis (pagal iš anksto nustatytą 1,9 taškų ne prastesnio rezultato (NPR) ribą), palyginti su GS (p < 0,0027).

Funkcionalumo ir gyvenimo kokybės (GK) rodikliai po 12 mėnesių visose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Vidutinis balas pagal apatinių galūnių funkcionalumo skalę (angl. *Lower Extremity Functional Scale*, LEFS) buvo panašus vaistinio preparato ir GS grupėse (ir kiek žemesnis gelinio nešiklio grupėje). Vidutiniai QuickDASH įvertinimo rezultatai buvo panašūs GS ir gelinio nešiklio grupėse ir kiek žemesni vaistinio preparato grupėje. Judesio amplitudės (JA) vertinimo rezultatai buvo panašūs vaistinio preparato ir GS grupėse, o gelinio nešiklio grupėje procentinė dalis pacientų, kuriems nustatyta patloginės JA rezultatai, buvo didesnė. Ilgalaikė GK, išmatuota pagal EQ-5D vaizdinę analoginę skalę (VAS) ir pagal nudegimams taikomą trumpąją sveikatos skalę (angl. *Burn Specific Health Scale-Brief*, BSHS-B), visose gydymo grupėse buvo panaši.

Galimas poveikis širdžiai

Papildomo poveikio širdžiai tyrimo metu galimas vaistinio preparato poveikis EKG parametrų vertintas pagal 150 pacientų EKG duomenis. Tyrimu nenustatyta aiškaus šio vaistinio preparato poveikio širdies susitraukimų dažniui, PR intervalui, QRS trukmei (širdies depolarizacijai) ir širdies repoliarizacijai (QTc). Naujų kliniškai svarbių morfologinių EKG pokyčių, vertintinų kaip susirūpinimą keliantis signalas, nenustatyta.

Tyrimas MW2004-02-11 (3 fazės)

Tai buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, tarptautinis, atvirasis, patvirtinamasis 3 fazės tyrimas, kuriuo šis vaistinis preparatas lygintas su GS hospitalizuotiems pacientams, kurių gilūs dalies sluoksnių nudegimai ir (arba) visų sluoksnių terminiai nudegimai sudarė 5–30 % BKPP, tačiau bendrai nudegiminės žaizdos sudarė ne daugiau kaip 30 % BKPP. Vidutinė gydytos TŽ sritis, išreikšta BKPP %, šio vaistinio preparato grupėje buvo 5,1 (±3,5), o GS grupėje – 5,2 (±3,4).

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 šio vaistinio preparato 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 antrą papildomą priminę 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.

	NexoBrid	GS	p vertė
Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)			
Žaizdų skaičius	106	88	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	15,1 %	62,5 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija ¹ , % (vidurkis ± SN)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Gilaus dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas*			
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
Gilaus dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)			
Žaizdų skaičius	163	170	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	24,5 %	70,0 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija ¹ , % (vidurkis ± SN)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo (laikas nuo Informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo**)			
Pacientų skaičius ²	70	78	
Dienos iki paskutinės žaizdos užsivėrimo (vidurkis ± SN)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Laikas iki sėkmingo šašų pašalinimo			
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	

¹ Jei buvo keli chirurginiai seansai, matuojama pirmojo seanso metu.

² 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.

Ilgalaikiai duomenys

Daugiacentriu, neintervenciniu, vertintojui koduotu tyrimu (MW2012-01-02) vertintas ilgalaikis randėjimas ir gyvenimo kokybė suaugusiesiems ir vaikams, dalyvavusiems tyrime MW2004-11-02. Į klinikinį tyrimą įtraukti iš viso 89 tiriamieji, įskaitant 72 suaugusiuosius (>18 metų) ir 17 tiriamųjų vaikų. Palyginus tiriamųjų, įtrauktų į tyrimą MW2012-01-02, pradinio vertinimo duomenis su į tyrimą neįtrauktų tiriamųjų duomenimis nustatyta, kad įtraukta į tyrimą populiacija atspindi tyrimo MW-2004-11-02 populiaciją.

Po 2–5 metų įvertinus randus pagal MVSS, visose tiriamosiose grupėse nustatyti palyginami rezultatai, o vidutinis visas bendrasis balas vaistinio preparato ir GS grupėse buvo atitinkamai 3,12 ir 3,38 ($p = 0,88$).

GK suaugusiesiems vertinta pagal SF-36 klausimyną. Vidutiniai įvairių parametru rezultatai vaistinio preparato grupėje buvo panašūs į nustatytus GS grupėje. Bendrasis fizinės būklės komponento balas (atitinkamai 51,1 ir 51,3) ir bendrasis psichinės būklės komponento balas (atitinkamai 51,8 ir 49,1) vaistinio preparato ir GS grupėse buvo palyginami.

Vaikų populiacija

Tyrimo MW2004-11-02 metu gautų veiksmingumo duomenų, tiriant vaikų bei paauglių pogrupius, santrauka pateikta toliau. Turimų duomenų nepakanka; todėl jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Vaikų populiacija

Tyrimo MW2004-11-02 metu gautų veiksmingumo duomenų, tiriant vaikų bei paauglių pogrupius, santrauka pateikta toliau. Turimų duomenų nepakanka; todėl jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

	NexoBrid	GS	p vertė
Gilau dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)			
Žaizdų skaičius	23	22	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	21,7 %	68,2 %	0,0017
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija ¹ , % (vidurkis ± SN)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
Gilau dalies sluoksnių nudegimo žaizdos, kurioms taikomas autogeninis transplantavimas*			
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
Gilau dalies sluoksnių nudegimo ir (arba) visų sluoksnių nudegimo žaizdos, reikalaujančios ekscizijos/dermabrazijos (operacijos)			
Žaizdų skaičius	29	41	
Žaizdų, reikalaujančių operacijos, %	20,7 %	78 %	<0,0001
Žaizdų ploto, kuriam taikoma ekscizija ar dermabrazija ¹ , % (vidurkis ± SN)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
Laikas iki visiško žaizdų užsivėrimo (laikas nuo Informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo**)			
Pacientų skaičius ²	14	15	

Dienos iki paskutinės žaizdos uždarymo (vidurkis ± SN)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Laikas iki sėkmingo šašų pašalinimo			
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	

¹ Jei buvo keli chirurginiai seansai, matuojama pirmojo seanso metu.

² 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.

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

Apibendrinti 3 fazės tyrimų (tyrimai MW2010-03-02 ir MW2004-02-11) duomenys

Žaizdų užsivėrimo duomenų analizė

Tyrimo DETECT (MW2010-03-02) metu išmatuotas vidutinis laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo vaistinio preparato ir GS grupėse siekė atitinkamai 29,35 paros [SN 19,33] ir 27,77 paros [SN 19,83] (apskaičiuota laiko mediana: 27 paros vaistinio preparato grupėje, plg. su 28 paromis GS grupėje) ir buvo nustatytas ne prastesnis rezultatas (pagal 7 parų ne prastesnio rezultato ribą), lyginant gydymą NexoBrid su gydymu pagal GS (p = 0,0003).

Apibendrinti abiejų 3 fazės tyrimų žaizdos užsivėrimo duomenų rezultatai patvirtino vaistinio preparato ne prastesnį poveikį, palyginti su GS, remiantis 7 parų ne prastesnio rezultato riba. Remiantis apibendrintais tyrimo DETECT ir tyrimo MW2004-02-11 duomenimis, laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo vaistinio preparato grupėje buvo šiek tiek ilgesnis nei GS grupėje, skaičiuojant pagal aktualius duomenis (vidutiniškai 31,7 paros vaistinio preparato grupėje, plg. su 29,8 paros GS grupėje) arba apskaičiuojant Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) metodu (mediana: 30,0 paros, plg. su 25,0 paros). Laikas iki visiško žaizdos užsivėrimo buvo mažiau kaip 7 paromis ilgesnis šio vaistinio preparato grupėje nei GS grupėje (ne prastesnio rezultato p = 0,0006).

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai

Jungtinė 3 fazės tyrimų (tyrimų MW2010-03-02 ir MW2004-02-11) analizė parodė, kad pacientų, patyrusių sunkių gydymo sukeltų nepageidaujamų reiškinų (GSNR), procentinė dalis vaistinio preparato grupėje (8,5 %; 15/177) ir GS grupėje (6,7 %; 10/149) buvo panaši (<2 % skirtumas).

Abejose grupėse dažniausiai registruoti sunkūs GSNR susiję su infekcijų ir infestacijų organų sistemų grupe: vaistinio preparato – 2,8 %, o GS – 2,7 %.

Tik 2 reiškiniai nustatyti daugiau kaip 1 pacientui (sepsis pasireiškė 3 pacientams vaistinio preparato grupėje ir 1 pacientui GS grupėje, bakterinė žaizdos infekcija pasireiškė 2 pacientams vaistinio preparato grupėje, ir žaizdos infekcija pasireiškė vienam pacientui GS grupėje).

Su sepsio ir bakteriemijos pasireiškimu susiję nepageidaujami reiškiniai (sunkūs ir nesunkūs) vaistinio preparato ir GS grupėse registruoti panašiu dažniu: 2,8 % vaistinio preparato grupėje ir 2 % GS grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Žvalgamosios farmakokinetikos analizės atliktos naudojant NexoBrid grupės pacientų poaibį, kurie dalyvavo tyrime MW2008-09-03 ir tyrime MW2010-03-02 (DETECT), taikant vienodą bioanalizės metodą. Analizės atliktos naudojant NexoBrid koncentracijos serume duomenis, palyginti su laiko ir gydymo seansų skaičiaus duomenimis.

Užtepus vaistinio preparato vietiškai, visiems pacientams nustatyta sisteminė jo ekspozicija. Iš esmės nustatyta, kad jis absorbuojamas greitai, T_{max} vertės mediana yra 4,0 val. (tiek trunka gydymas užtepus). NexoBrid ekspozicija stebėta 48 valandas po dozės skyrimo, per kurias buvo galima nustatyti jo koncentraciją serume. Įvertinus, daugumai pacientų nebuvo galima nustatyti jo koncentracijos po 72 valandų.

Tyrimuose MW2008-09-03 ir MW2010-03-02 nustatyti ekspozicijos rezultatai išvardyti lentelėje toliau.

Ne visiems pacientams nustatytos vertės vėliau nei po 4 valandų, pvz., AUC_{paskut} vertės kai kuriems pacientams nustatytos tik po 4 valandų ekspozicijos, o kitiems pacientams – po 48 valandų ekspozicijos.

Abiejuose FK tyrimuose nustatyta statistiškai reikšminga C_{max} serume koreliacija su AUC_{0-4} vertėmis, palyginti su doze arba % nuo BKPP, pagal kuriuos galima numatyti nuo dozės / gydymosi srities ploto priklausomą ekspozicijos padidėjimą. Vaistiniu preparatu gydytos žaizdos gylis sisteminėi ekspozicijai reikšmingo poveikio neturėjo.

FK parametrų*, išmatuotų visiems tyrimų MW2008-09-03 ir MW2010-03-02 pacientams, suvestinė

Tyrimo ID	N	T_{max} Mediana (intervalas) (val.)	C_{max} (ng/ml)	C_{max} / dozė (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	AUC_{0-4} / dozė (h*ng/ml/g)	AUC_{paskut} (h*ng/ml)	AUC_{paskut} / dozė (h*ng/ml/g)
Tyrimas MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50–4,1)	800 (±640)	44,7 (±36,6)	1930 (±648) ^a	103 (±48,8) ^a	2760 (±2870)	149 (±147)
Tyrimas MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50–12)	200 (±184) (min. = 30,7) (maks. = 830)	16,4 (±11,9)	516 (±546)	39,8 (±29,7)	2500 (±2330)	215 (±202)

*Vertės registruotos kaip vidurkis (±SN), išskyrus T_{max} vertę, kuri registruota kaip mediana (min.–maks.).

AUC_{paskut} = plotas po kreive iki paskutinio matavimo laiko taško; AUC_{0-4} = plotas po koncentracijos ir laiko kreive nuo nulio laiko taško iki 4 val.; C_{max} = maksimali stebėta koncentracija; T_{max} = laikas, kada stebėta maksimali koncentracija.

Pasiskirstymas

Remiantis literatūros duomenimis, maždaug 50 % bromelaino jungiasi su žmogaus plazmos antiproteinazių α_2 makroglobulinu ir α_1 antichimotripsinu.

Eliminacija

Vidutinės pusinės eliminacijos laiko vertės svyravo nuo 12 iki 17 valandų ir patvirtino, kad šio vaistinio preparato koncentracija serume neaptinkama po gydymo praėjus 72 valandoms.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos parametrai ir absorbcijos apimtis vaikams neištirti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vartojant šį vaistinį preparatą ant nepažeistos miniatiūrinių kiaulių odos reikšmingo dirginimo nestebėta, 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 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 šį vaistinį preparatą 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 šį vaistinį preparatą 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

Milteliai

Amonio sulfatas

Acto rūgštis

Gelis

Karbomeras 980

Dinatrio fosfatas, bevandenis

Natrio hidroksidas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais ir kadangi sumaišius vaistinį preparatą jo fermentų aktyvumas vis labiau mažėja, paruoštą vaistinį 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. Maišant šio vaistinio preparato miltelius su geliu reikia imtis atitinkamų priemonių, įskaitant pirštinių mėvėjimą ir apsauginių drabužių vilkėjimą bei akis saugančių akinių ir chirurginės kaukės naudojimą, jeigu reikia (žr. 4.4 skyrių). Miltelių negalima įkvėpti, žr. 4.2 skyrių.

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

Gelio ruošimas (miltelių sumaišymas su geliu)

- 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
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Vokietija
e-mail: info@mediwound.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/803/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gruodžio 18 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugpjūtis 12 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 (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Izraelis

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Diapharm GmbH & Co. KG
Am Mittelhafen 56
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

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas preparatą į rinką, registruotojas turi suderinti su kompetentinga nacionaline institucija mokymo programos turinį ir formata. 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:

Aprašymas	Terminas
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.	2022-06-30

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
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Vokietija
e-mail: info@mediwound.com

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
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

NexoBrid milteliai (flakonas)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NexoBrid 2 g milteliai 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

Pagalbinės medžiagos: acto rūgštis, amonio sulfatas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geliui
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 NEPAŠTEBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE 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
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Vokietija
e-mail: info@mediwound.com

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

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Gelis NexoBrid milteliams

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gelis NexoBrid 2 g

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

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
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Vokietija
e-mail: info@mediwound.com

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

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

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
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Vokietija
e-mail: info@mediwound.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/803/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

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 unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

NexoBrid milteliai (flakonas)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NexoBrid 5 g milteliai 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

Pagalbinės medžiagos: acto rūgštis, amonio sulfatas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geliui
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
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Vokietija
e-mail: info@mediwound.com

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

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Gelis NexoBrid milteliams

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gelis NexoBrid 5 g

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

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
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Vokietija
e-mail: info@mediwound.com

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

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

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.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

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 suaugusiųjų 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 slaugytoju, jeigu:

- sergate širdies liga;
- sergate cukriniu diabetu;
- Jūsų skrandyje nustatyta aktyvi pepsinė opa;
- sergate kraujagyslių liga (esant kraujagyslių užsikimšimui);
- turite implantų, širdies stimuliatorių arba kraujagyslės šuntą;
- turite kraujavimo sutrikimų arba vartojate kraują skystinančių vaistų;
- Jūsų žaizdą (-as) paveikė cheminės arba kitos pavojingos medžiagos;

- 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. Patebėję bet kurį iš šių požymių arba simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojui.

Alerginės reakcijos gali būti sunkios ir reikalauti medicininio gydymo.

Patekus vaisto 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 vartojate kraujo krešumą mažinančius vaistus (vadinamuosius kraują skystinančius vaistus) arba 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 kiekiau ne trumpiau kaip 15 minučių.

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

NexoBrid negalima vartoti ant cheminių nudegimų žaizdų, elektros sukeltų nudegimų, kai yra kojų nudegimai cukriniu diabetu sergantiems pacientams ir kraujagyslių užsikimšimo liga sergantiems pacientams, taip pat ant 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:
 - amjodaronas (vaistas, 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 cukriniam 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;
- žaizdos vietoje vartojamas sidabro sulfadiazinas arba joduotas povidonas gali mažinti šio vaisto veiksmingumą.

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. Vaistą prieš pat naudojant paruoš ir užteps gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas.

2 g NexoBrid milteliai, sumaišyti su 20 g gelio, 1,5–3 milimetrų sluoksniu tepami ant 1 procento suaugusio paciento kūno paviršiaus ploto dydžio nudegiminės žaizdos srities.

Mišinį reikia palikti 4 valandoms, po to pašalinti. Tepti vaistą antrą kartą ir daugiau nerekomenduojama.

- NexoBrid negalima tepti ant daugiau kaip 15 % 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 užtepimo ir iki pašalinimo, 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.
- Flakonas su milteliais, gelio buteliukas ir paruoštas sumaišytas gelis naudojami tik vieną kartą.

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 (pasireiškia dažniau kaip 10 iš 10 žmonių):

- karščiavimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau 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, odos transplantantų nepriėmimą;
- nesunki alerginė reakcija, pvz., išbėrimas;
- greitas širdies plakimas.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksiją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. 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: viename flakone yra 2 g, sumaišius atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - o miltelių – amonio sulfatas ir acto rūgštis,
 - o gelio – karbomeras 980, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

NexoBrid išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas 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

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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 vaistinį preparatą jo fermentų aktyvumas vis labiau mažėja, paruoštą vaistinį 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 vietiškai 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.
- Fermentinio žaizdos išvalymo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą. 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 paviršinių keratino sluoksnių 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 vietiškaai vartojamus antibakterinius vaistinius preparatus. Antibakterinių vaistinių preparatų likučiai silpnina NexoBrid poveikį ir taip mažina 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 tiesiogines žaizdas 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. Mūvėkite pirštines ir vilkėkite apsauginius drabužius bei naudokite akis saugančius akinius ir chirurginę kaukę, jeigu reikia.
- 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

- Sudrėkinkite sritį, kurią reikia gydyti, apšlakstydami steriliu fiziologiniu tirpalu apimant sritį, apribotą riebaus tepalo sudaryto lipnaus barjero.
- Per 15 minučių nuo sumaišymo NexoBrid reikia užtepti vietiškaai ant nudegiminės žaizdos 1,5–3 milimetrų storu.
- 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.
- Sutvarstyta žaizdą reikia padengti laisvu, storu puriu tvarsčiu, kuris prilaikomas bintu.
- Tvarstis turi likti ant žaizdos 4 valandas.

NexoBrid pašalinimas

- NexoBrid pašalinimo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą. Reikia skirti tinkamus profilaktinius skausmo malšinamuosius vaistinius preparatus bent 15 minučių prieš užtepant NexoBrid.
- 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 %) tirpalu.

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. Maišant NexoBrid miltelius su geliu reikia imtis atitinkamų priemonių, įskaitant pirštinių mūvėjimą ir apsauginių drabužių vilkėjimą bei akis saugančių akinių ir chirurginės kaukės naudojimą, jeigu reikia. Miltelių negalima įkvėpti.

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

Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį 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.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

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
6. 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 suaugusiųjų 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 slaugytoju, jeigu:

- sergate širdies liga;
- sergate cukriniu diabetu;
- Jūsų skrandyje nustatyta aktyvi pepsinė opa;
- sergate kraujagyslių liga (esant kraujagyslių užsikimšimui);
- turite implantų, širdies stimuliatorių arba kraujagyslės šuntą;
- turite kraujavimo sutrikimų arba vartojate kraują skystinančių vaistų;
- Jūsų žaizdą (-as) paveikė cheminės arba kitos pavojingos medžiagos;

- 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. Patebėję bet kurį iš šių požymių arba simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui arba slaugytojui.

Alerginės reakcijos gali būti sunkios ir reikalauti medicininio gydymo.

Patekus vaisto 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 vartojate kraujo krešumą mažinančius vaistus (vadinamuosius kraują skystinančius vaistus) arba 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 kiekiau 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, elektros sukeltų nudegimų, kai yra kojų nudegimai cukriniu diabetu sergantiems pacientams ir kraujagyslių užsikimšimo liga sergantiems pacientams, taip pat ant 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:
 - amjodaronas (vaistas, vartojami tam tikrų formų širdies ritmo sutrikimams gydyti),
 - amodiakvinas ir chlorokvinas (vartojami maliarijai ir tam tikrų formų uždegimui gydyti),
 - fluvastatinas (vartojamas padidėjusiam cholesteroliumi gydyti),
 - pioglitazonas, roziglitazonas, repaglinidas, tolbutamidas ir glipizidas (vartojami cukriniam 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 trunkviliantai, kai kurie skausmą malšinantys vaistai ir antidepresantai;
- žaizdos vietoje vartojamas sidabro sulfadiazinas arba joduotas povidonas gali mažinti šio vaisto veiksmingumą.

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. Vaistą prieš pat naudojant paruoš ir užteps gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas.

5 g NexoBrid milteliai, sumaišyti su 50 g gelio, 1,5–3 milimetrų sluoksniu tepami ant 2,5 procentų suaugusio paciento kūno paviršiaus ploto dydžio nudegiminės žaizdos srities.

Mišinį reikia palikti 4 valandoms, po to pašalinti. Tepti vaistą antrą kartą ir daugiau nerekomenduojama.

- NexoBrid negalima tepti ant daugiau kaip 15 % 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 užtepimo ir iki pašalinimo, 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.
- Flakonas su milteliais, gelio buteliukas ir paruoštas sumaišytas gelis reikia naudojami 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 (pasireiškia dažniau kaip 10 iš 10 žmonių):

- karščiavimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau 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, odos transplantantų neprijimą;
- nesunki alerginė reakcija, pvz., išbėrimas;
- greitas širdies plakimas.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksiją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. 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 stačiau, 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: viename flakone yra 5 g, sumaišius atitinka 0,09 g/g bromelainu praturtintų proteolizinių fermentų koncentrato.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - o miltelių – amonio sulfatas ir acto rūgštis,
 - o 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

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

Gamintojas

Diapharm GmbH & Co. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster, Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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 vaistinį preparatą jo fermentų aktyvumas vis labiau mažėja, paruoštą vaistinį 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 vietiškai 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.
- Fermentinio žaizdos išvalymo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą. 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 silpnina NexoBrid poveikį ir taip mažina 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. Mūvėkite pirštines ir vilkėkite apsauginius drabužius bei naudokite akis saugančius akinius ir chirurginę kaukę, jeigu reikia.
- 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

- Sudrėkinkite sritį, kurią reikia gydyti, apšlakstydami steriliu fiziologiniu tirpalu apimant sritį, apribotą riebaus tepalo sudaryto lipnaus barjero.
- Per 15 minučių nuo sumaišymo NexoBrid reikia užtepti vietiškai ant nudegiminės žaizdos 1,5–3 milimetrų storu.
- 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.
- Sutvarstyta žaizdą reikia padengti laisvu, storu puriu tvarsčiu, kuris prilaikomas bintu.
- Tvarstis turi likti ant žaizdos 4 valandas.

NexoBrid pašalinimas

- NexoBrid pašalinimo procedūra skausminga, todėl reikia skirti tinkamas skausmo malšinimo priemones ir (arba) nejautrą. Reikia skirti tinkamus profilaktinius skausmo malšinamuosius vaistinius preparatus bent 15 minučių prieš užtepant NexoBrid.
- 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. Maišant NexoBrid miltelius su geliu reikia imtis atitinkamų priemonių, įskaitant pirštinių mūvėjimą ir apsauginių drabužių vilkėjimą bei akis saugančių akinių ir chirurginės kaukės naudojimą, jeigu reikia. Miltelių negalima įkvėpti.

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

Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.