

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NexoBrid 2 g pulveris un gels gela pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 2 g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu (*concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain*), kas pēc samaisīšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu (vai 2 g/22 g gela).

Proteolītiskie enzīmi ir enzīmu maisījums no *Ananas comosus* (ananāsu koks) stumbra.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un gels gela pagatavošanai

Pulveris ir pelēkbaltā līdz gaiši dzeltenbrūnā krāsā. Gels ir caurspīdīgs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

NexoBrid ir paredzētas lietošanai kreveles noņemšanai pieaugušajiem ar dziļiem nepilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem un pilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst uzklāt tikai apmācīti veselības aprūpes speciālisti specializētos apdegumu centros.

Devas

2 g pulvera, kas sajaukts ar 20 g gela, no 1,5 līdz 3 mm biezā slānī uzklāj uz brūces laukuma, kas atbilst 1% no pieaugušā kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL).

Gelu nevajadzētu uzklāt uz vairāk nekā 15% no KĶVL (skatīt arī 4.4 apakšpunktā, Koagulopātija).

Tas jāatstāj uz apdeguma 4 stundas. Ir ļoti maz informācijas par šo zāļu lietošanu vietās, kur pēc pirmās uzklāšanas saglabājas krevele.

Otra un turpmākas uzklāšanas nav ieteicamas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Nav informācijas par lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Šos pacientus ir rūpīgi jāuzrauga.

Aknu darbības traucējumi

Nav informācijas par lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Šos pacientus ir rūpīgi jāuzrauga.

Gados vecāki pacienti

Pieredze, lietojot gados vecākiem pacientiem (>65 gadi), ir ierobežota. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Šīs ārstēšanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8 un 5.1 apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

Lietošanas veids

Lietošanai uz ādas.

Pirms lietošanas pulveris jā sajauc ar gelu un jā sagatavo viendabīgs gels. Norādījumus par sajaukšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pēc sajaukšanas gels jā uzklāj uz tīras, keratīnu nesaturošas (noņemti pūšļi) un mitras brūces.

Katrs flakons, gels vai sagatavotais gels ir paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Pirms gela uzklāšanas no brūces jā notīra lokāli uzklātas zāles (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) un brūce jā iztīra, jo ar zālēm apstrādāta krevele, kā arī tās atliekas samazina tā aktivitāti un efektivitāti.

Norādījumus par šo zāļu sagatavošanu pirms uzklāšanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

Piesardzības pasākumi pirms darba ar zālēm un zāļu lietošanas laikā

Sajaucot šo zāļu pulveri ar gelu, jāievēro atbilstoši rīcības noteikumi, tai skaitā jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska (skatīt 4.4. apakšpunktā). Pulveri nedrīkst ieelpot, skatīt 6.6. apakšpunktu.

Pacienta un brūces sagatavošana

Ar šīm zālēm pārklātais brūces laukums nedrīkst būt lielāks nekā 15% no KVL (skatīt arī 4.4 apakšpunktā, Koagulopātija).

- Brūces attīrīšana ar enzīmu līdzekļiem ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija. Veicot plašu pārsēju maiņu, jāveic sāpju mazināšanas pasākumi atbilstoši standarta praksei; tie jāuzsāk vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas.
- Rūpīgi jāiztīra brūce un jānoņem virspusējais keratīna slānis vai pūšļi no brūces virsmas, jo keratīns izolē kreveli no tiešas saskares ar gelu un aizkavē kreveles atdalīšanos.
- Uz 2 stundām jāuzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Pirms gela uzklāšanas jānoņem visi lokāli izmantotie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var samazināt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.
- Jānorobežo laukums, no kura vēlaties noņemt kreveli, ar norobežojošu, adhezīvu sterilu parafīna ziedi, uzklājot to dažus centimetrus tālāk par ārstējamo zonu (izmantojot uzklāšanas instrumentu). Parafīna slānis nedrīkst saskarties ar ārstējamo zonu, lai nepieļautu kreveles pārklāšanu un, līdz ar to, kreveles izolēšanu no tiešas saskares ar gelu. Lai nepieļautu iespējamu jēlas ādas nejaušu saskari ar gelu un iespējamu brūces asiņošanu, akūtas brūces zonas, piemēram, plīsumi vai eskarotomijas incīzijas jāaizsargā ar sterilu taukainas ziedes slāni vai taukainu pārsienamo materiālu (piem., vazelīna marli).
- Uz apdeguma brūces jāuzsmidzina sterils, izotonisks 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums. Brūcei uzklāšanas procedūras laikā jābūt mitrai.

Gela uzklāšana

- Samitriniet ārstēšanai paredzēto zonu, izsmidzinot sterilu fizioloģisko šķīdumu uz zonas, kuras robežas ir iezīmētas ar taukainas ziedes adhezīvu norobežojumu.
- Gels lokāli jāuzklāj uz samitrinātas apdeguma brūces 1,5 līdz 3 milimetru biezā slānī 15 minūšu laikā pēc sajaukšanas.
- Pēc tam brūce jāpārklāj ar sterilu, noslēdzošu plēves pārsēju, kas pielīp sterilajam, adhezīvajam norobežojošajam materiālam, kas uzklāts atbilstoši iepriekš minētajiem norādījumiem (skatīt *Pacienta un brūces sagatavošana*). Gelam jāaizpilda viss noslēdzošais pārsējs, īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai zem šī noslēdzošā pārsēja nebūtu gaisa. Viegli uzspiežot noslēdzošajam pārsējam vietā, kur tas saskaras ar adhezīvo norobežojumu, tiks nodrošināta noslēdzošās plēvītes un sterilā, adhezīvā norobežojuma salīšana un pilnīga ārstēšanas zonas pārklāšana ar gelu.
- Pārsietā brūce jāpārklāj ar brīvu, biezu un mīkstu pārsēju, ko nofiksē ar saiti.
- Pārsējs jāatstāj vietā 4 stundas.

Gela noņemšana

- Šo zāļu noņemšana ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija. Vismaz 15 minūtes pirms gela uzklāšanas profilaktiski jānozīmē atbilstošas pretsāpju zāles.
- Pēc 4 stundu zāļu terapijas jānoņem noslēdzošais pārsējs, izmantojot aseptisku tehniku.
- Adhezīvais norobežojums jānoņem, izmantojot sterilu instrumentu ar trulām malām (piem., mēles depresoru).
- No brūces jānoņem izšķīdusī krevele, noslaukot to ar sterilu instrumentu ar trulām malām.
- Brūce vispirms rūpīgi jānoslauka ar lielu, sterilu, sausu marli vai salveti, pēc tam – ar sterilu marli vai salveti, kas samērcēta sterilā, izotoniskā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā. Ārstējamā zona jāpaberzē, kamēr parādās rozā virsma ar asiņojošiem punktiem vai bālgani audi. Vietās, kur joprojām būs saglabājusies krevele, berzēšana nenonēms neizšķīdušo, pielīpušo kreveli.
- Vēl uz 2 stundām jāuzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.

Brūces aprūpe pēc attīrīšanas

- Attīrītā zona nekavējoties jāpārklāj ar pagaidu vai pastāvīgiem ādas aizstājējiem vai pārsējiem, lai nepieļautu izzūšanu un/vai pseidokrevelas, un/vai infekcijas veidošanos.
- Pirms pagaidu vai pastāvīgā ādas aizstājēja uzklāšanas tikko enzimatiski attīrītajai zonai jāuzklāj samitrināts mitrais-sausais pārsējs.
- Pirms transplantāta vai primārā pārsēja uzklāšanas attīrītā pamatne jānotīra un jāatsvaidzina, piem., to noslaukot vai noberžot, lai pārsējs varētu pielipt.
- Brūcēm, kurām ir pilna ādas biezuma un dziļu apdegumu zonas, pēc attīrīšanas ar zālēm pēc iespējas ātrāk jāveic ādas autotransplantācija. Rūpīgi jāapsver iespēja uzklāt pastāvīgo ādas aizstājēju (piem., ādas autotransplantātu) uz dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm neilgi pēc attīrīšanas ar šīm zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktā).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, ananāsiem vai papaīnu (skatīt arī 4.4 apakšpunktā), vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Jāņem vērā šo zāļu (proteīnus saturošu zāļu) spēja izraisīt sensibilizāciju.

Ir bijuši ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi (ar tādām izpausmēm kā izsitumi, eritēma, hipotensija, tahikardija), pacientiem, kuriem tiek veikta brūces attīrīšana ar šīm zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šajos gadījumos cēloniskā saistība ar šīm zālēm tika uzskatīta par iespējamu, bet jāņem vērā arī iespējama alerģija uz vienlaicīgi lietotām zālēm, piemēram, opioīdu pretsāpju līdzekļiem.

Literatūrā aprakstītas alerģiskas reakcijas pret ieelpotu bromelaīnu (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un citas ātrā tipa reakcijas ar šādām izpausmēm: bronhospazms, angioneirotiskā tūska, nātrene un gļotādas un kuņģa-zarnu trakta reakcijas). Pētījumā, kurā novērtēja gaisā esošo daļiņu daudzumu NexoBrid gela sagatavošanas laikā, netika konstatēts risks darba laikā.

Turklāt ziņots par vēlīna tipa alerģisku ādas reakciju (heilītu) pēc ilgstošākas saskares ar ādu (mutes skalojamais šķīdums), kā arī par sensibilizāciju pēc iekšķīgas lietošanas un atkārtotas saskares ar elpceļiem darba laikā.

Pirms lietošanas jānoskaidro alerģijas anamnēzē (skatīt 4.3. un 6.6. apakšpunktu).

Ādas saskares gadījumā šīs zāles jānoskalo ar ūdeni, lai samazinātu ādas sensibilizācijas iespējamību (skatīt 6.6. apakšpunktā).

Saskare ar ādu

Ādas saskares gadījumā šīs zāles jānoskalo ar ūdeni, lai samazinātu ādas sensibilizācijas iespējamību (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Krusteniskā paaugstinātā jutība

Literatūrā aprakstīta krusteniskā paaugstinātā jutība starp bromelaīnu un papaīnu, kā arī lateksa proteīniem (sauc par lateksa-augļu sindromu), bišu indi un olīvkoku putekšņiem.

Atsāpināšana

Brūces attīrīšana ar enzīmu līdzekļiem ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija.

Apdeguma brūces, kuru gadījumā šīs zāles lietot nav ieteicams

Šīs zāles nav ieteicams izmantot uz:

- dziļām apdegumu brūcēm, kurās attīrīšanai var vai varētu tikt pakļauti svešķermeņi (piemēram, implantāti, elektrokardiostimulatori un šunti) un/vai dzīvībai vitālās struktūras (piemēram, lielle asinsvadi, acis);
- ķīmisko apdegumu brūcēm;
- brūcēm, kas kontaminētas ar radioaktīvām un citām kaitīgām vielām, lai izvairītos no neparedzētām reakcijām ar šo līdzekli un pastiprināta kaitīgās vielas izplatīšanās riska;
- pēdu brūcēm pacientiem ar diabētu un pacientiem ar okluzīvu asinsvadu slimību;
- elektriskiem apdegumiem.

Brūces, kuru gadījumā nav lietošanas pieredzes vai tā ir ierobežota

Nav pieredzes par šo zāļu izmantošanu starpenes un dzimumorgānu apdegumiem.

Izmantošana pacientiem ar kardiopulmonālu vai plaušu slimību

Šīs zāles jāizmanto piesardzīgi pacientiem ar kardiopulmonālu vai plaušu slimību, tai skaitā elpošanas sistēmas apdegumiem un aizdomām par elpošanas sistēmas apdegumiem.

Sejas apdegumi

Literatūrā pieejami ziņojumi par veiksmīgu šo zāļu izmantošanu sejas apdegumiem. Apdegumus ārstējošiem ķirurgiem bez šo zāļu izmantošanas pieredzes nevajadzētu uzsākt to lietošanu sejas apdegumiem. Šiem pacientiem, lietojot šīs zāles, jāievēro piesardzība.

Acu aizsardzība

Jāizvairās no tiešas saskares ar acīm. Sejas apdegumu ārstēšanas laikā acis ir rūpīgi jāaizsargā, izmantojot taukainu oftalmoloģisku ziedi uz acīm un norobežojošu, adhezīvu vazelīna ziedi ap tām, lai izolētu un pārklātu acis ar noslēdzošu plēvi.

Ja notiek saskare ar acīm, skalojiet skartās acis ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes. Pirms attīrīšanas un pēc tās ieteicams veikt acu izmeklēšanu.

Sistēmiska uzsūkšanās

Proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu, absorbējas sistēmiski no apdeguma brūču virsmām (skatīt 5.2 apakšpunktā).

Farmakokinētiskie dati pacientiem ar pārklāto KĶVL, kas lielāks nekā 15%, ir ierobežoti. Drošuma apsvērumu dēļ (skatīt arī 4.4 apakšpunktu, Koagulopātija) šīs zāles nedrīkst uzklāt uz vairāk kā 15% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL).

Brūces komplikāciju profilakse

Lietojot šīs zāles, jāievēro vispārējie pareizas brūču aprūpes principi. Tas ietver pareizu brūces pārklāšanu jēlo audu rajonos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos brūcēm ar redzamām dermas atliekām ļāva dzīt, spontāni epitelizējoties. Vairākos gadījumos nenotika pilnīga sadzīšana un vēlāk bija nepieciešama ādas autotransplantācija, izraisot vēlāku brūces slēgšanos, kas var būt saistīta ar palielinātu brūces komplikāciju risku. Tāpēc brūcēm, kurām ir pilna ādas biezuma un dziļu apdegumu zonas, kas laicīgi nesadzīs spontāni ar epitelizāciju, pēc attīrīšanas ar NexoBrid pēc iespējas ātrāk jāveic ādas autotransplantācija (skatīt 5.1 apakšpunktu). Rūpīgi jāapsver arī iespēja uzklāt pastāvīgos ādas aizstājējus (piem., ādas autotransplantātus) uz dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm neilgi pēc attīrīšanas ar NexoBrid (skatīt arī 4.2 un 4.8 apakšpunktu).

Tāpat kā pēc ķirurģiskas brūces pamatnes attīrīšanas, lai nepieļautu izžūšanu un/vai pseidokrevels, un/vai infekcijas veidošanos, attīrītā zona nekavējoties jāpārklāj ar pagaidu vai pastāvīgiem ādas aizstājējiem vai pārsējiem. Uzklājot tikko enzimatiski attīrītai zonai pastāvīgu ādas pārklājumu (piem., autotransplantātu) vai pagaidu ādas aizstājēju (piem., alotransplantātu), jāparūpējas, lai attīrītā pamatne tiktu notīrīta un atsvaidzināta, to noslaukot vai noberžot, lai pārklājums varētu pielipt.

Koagulopātija

Pēc iekšķīgas bromelaīna lietošanas kā par iespējamu iedarbību literatūrā ziņots par trombocītu agregācijas un fibrinogēna plazmas koncentrācijas samazināšanos, kā arī vidēji izteiktu parciālā tromboplastīna laika un protrombīna laika pieaugumu. *In vitro* un pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka bromelaīns var veicināt arī fibrinolīzi. Šo zāļu klīniskās izstrādes laikā netika iegūtas norādes par palielinātu asiņošanas tendenci vai asiņošanu attīrīšanas vietā.

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar nekontrolētiem asinsreces traucējumiem. Tās piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lieto antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas ietekmē koagulāciju, kā arī pacientiem ar samazinātu trombocītu skaitu un palielinātu asiņošanas risku citu iemeslu, piemēram, peptiskās čūlas vai sepses, dēļ.

Pacienti jāuzrauga, lai atklātu iespējamās koagulācijas traucējumu pazīmes un asiņošanas pazīmes.

Klīniskā uzraudzība

Papildus apdegumu pacientu standarta uzraudzībai (piem., vitālie rādītāji, tilpuma/ūdens/elektrolītu statuss, pilna asins aina, seruma albumīns un aknu enzīmu koncentrācija), pacientiem, kuri ārstēšanā saņem šīs zāles, jāuzrauga vēl šādi procesi:

- ķermeņa temperatūras paaugstināšanās;
- lokāla un sistēmiska iekaisuma un infekciju procesu pazīmes;
- stāvokļi, kurus var veicināt vai pasliktināt premedikācija ar pretsāpju līdzekļiem (piem., kuņģa dilatācija, slikta dūša un pēkšņas vemšanas risks, aizcietējumi) vai profilaktiska antibakteriālu līdzekļu lietošana (piem., caureja);
- lokālu vai sistēmisku alerģisku reakciju pazīmes;
- iespējamā iedarbība uz hemostāzi (skatīt iepriekš).

Lokāli izmantoto antibakteriālo līdzekļu noņemšana pirms NexoBrid uzklāšanas

Pirms šo zāļu uzklāšanas jānoņem visi lokāli uzklātie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas samazina šo zāļu aktivitāti, samazinot to efektivitāti.

Jāievēro atbilstoši rīcības noteikumi, tai skaitā jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska. Pulveri nedrīkst ieelpot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Zāles, kas ietekmē koagulāciju

Pēc iekšķīgas bromelaīna lietošanas kā par iespējamu iedarbību ziņots par trombocītu agregācijas un fibrinogēna plazmas koncentrācijas samazināšanos un vidēji izteiktu parciālā tromboplastīna laika un protrombīna laika pieaugumu. *In vitro* pētījumos un pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka bromelaīns var veicināt arī fibrinolīzi. Tādēļ, nozīmējot vienlaicīgi lietojamas zāles, kas ietekmē koagulāciju, jāievēro piesardzība un jāveic pacienta uzraudzība (skatīt arī 4.4 apakšpunktu).

CYP2C8 un CYP2C9 substrāti

Pēc uzsūkšanās šīs zāles darbojas kā P450 2C8 (CYP2C8) un P450 2C9 (CYP2C9) citohroma inhibitors. Tas jāņem vērā, ja šīs zāles izmanto pacientiem, kuri lieto CYP2C8 substrātus (tai skaitā amiodaronu, amodiakvīnu, hlorokvīnu, fluvastatīnu, paklitakselu, pioglitazonu, repaglinīdu, rosiglitazonu, sorafenību un torasemīdu) un CYP2C9 substrātus (tai skaitā ibuprofēnu, tolbutamīdu, glipizīdu, losartānu, celekoksību, varfarīnu un fenitoīnu).

Lokāli antibakteriālie līdzekļi

Lokāli izmantoto antibakteriālo līdzekļu (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) uzklāšana var samazināt šo zāļu efektivitāti (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Fluoruracils un vinkristīns

Bromelaīns var pastiprināt fluoruracila un vinkristīna iedarbību. Pacienti jāuzrauga, lai noteiktu, vai nerodas paaugstināta toksicitāte.

AKE inhibitori

Bromelaīns var pastiprināt AKE inhibitoru hipotensīvo iedarbību, izraisot lielāku asinsspiediena pazemināšanos nekā plānots. Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, jāuzrauga asinsspiediens.

Benzodiazepīni, barbiturāti, narkotiskie pretsāpju līdzekļi un antidepresanti

Bromelaīns var pastiprināt dažu zāļu (piem., benzodiazepīnu, barbiturātu, narkotisko pretsāpju līdzekļu un antidepresantu) izraisītu miegainību. Lietojot šīs zāles, tas ir jāņem vērā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu, lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai atbilstoši novērtētu šo zāļu potenciālu ietekmēt embrija/augļa attīstību, nav pietiekami (skatīt 5.3 apakšpunktā).

Tā kā droša šo zāļu lietošana grūtniecības laikā vēl nav pierādīta, tās grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu, vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Barošana ar krūti būtu jāpārtrauc vismaz 4 dienas kopš NexoBrid uzklāšanas uzsākšanas.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu šo zāļu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir īslaicīgs drudzis/hipertermija un lokālas sāpes (sastopamība attiecīgi 15,2% un 4,0%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Sastopamības biežuma terminoloģijai izmantotas turpmāk minētās definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Turpmāk attēlotais nevēlamo blakņu sastopamības biežums atspoguļo šo zāļu lietošanu kreveles noņemšanai no dziļiem daļēja ādas biežuma vai pilna ādas biežuma apdegumiem, izmantojot shēmu ar lokālu antibakteriālo līdzekļu profilaksi, ieteicamajiem pretsāpju līdzekļiem, kā arī brūces zonas pārklāšanu pēc šo zāļu uzklāšanas uz 4 stundām ar noslēdzošu pārsēju, lai nofiksētu NexoBrid uz brūces.

Infekcijas un infestācijas

Bieži: brūces infekcija*

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: nebūtiskas alergiskas reakcijas, piemēram, izsitumi^a

Nav zināmi: smagas alergiskas reakcijas, tostarp anafilakse^a

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: tahikardija*

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: brūces komplikācijas*

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: drudzis/hipertermija*

Bieži: lokālas sāpes*

*skatīt “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums” zemāk.

^a skatīt 4.4. apakšpunktā.

Atsevišķu nevēlamo blakņu raksturojums

Drudzis/hipertermija

Apkopotos pētījumos MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02, kuros izmantoja ārstēšanas zonas standarta pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju pirms šo zāļu uzklāšanas un pēc tās (skatīt 4.2 apakšpunktā), par drudzi vai hipertermiju tika ziņots 15,2% pacientu, kuri lietoja šīs zāles, un 11,3% kontroles pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši standarta aprūpei (SA).

Agrīnos pētījumos, kuros neizmantoja pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju (pētījums MW2001-10-03 un MW2002-04-01), par drudzi vai hipertermiju tika ziņots 35,1% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 8,6% pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši SA.

Lokālas sāpes

Apkopotos pētījumos MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02, kuros standarta zāļu lietošanas shēma ietvēra ieteicamu profilaktisku atsāpināšanu plašas pārsēju maiņas gadījumā apdegumu pacientiem (skatīt 4.2 apakšpunktā), par sāpēm tika ziņots 4,0% pacientu, kuri lietoja šīs zāles, un 3,8% kontroles pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši SA.

Agrīnos pētījumos, kuros ar šīm zālēm ārstētiem pacientiem atsāpināšanu veica pēc nepieciešamības, par sāpēm tika ziņots 23,4% pacientu, kuri lietoja šīs zāles, un 5,7% pacientu SA grupā.

Brūces infekcija

Apkopotos pētījumos, kuros izmantoja ārstēšanas zonas standarta pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju pirms šo zāļu uzklāšanas un pēc tās (pētījumi MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02), brūces infekcijas sastopamības biežums zāļu grupā bija 5,4% un standarta aprūpes grupā – 8,1%.

Apkopotos pētījumos, kas tika veikti, pirms ieviesa ārstēšanas zonas standarta pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju (pētījumi MW2001-10-03 un MW2002-04-01), brūces infekcijas sastopamības biežums zāļu grupā bija 7,8%, un standarta aprūpes grupā – 0%.

Brūces komplikācijas

Sastopamās brūces komplikācijas bija šādas: brūces padziļināšanās, brūces izzūšana, brūces atkārtota atvēršanās, transplantāta zudums/neveiksmīga transplantācija un lokāla intradermāla hematoma.

Apkopotos 2. un 3. fāzes pētījumos (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02), kuros piedalījās 300 pacienti, kas ārstēti ar NexoBrid, un 195 pacienti, kas saņēma SA, ziņots par šādu sastopamības biežumu: brūces komplikācija 3% pacientu NexoBrid grupā un 1,5% pacientu SA grupā, ādas transplantāta zudums/neveiksmīga transplantācija 3% pacientu NexoBrid grupā un 2,5% pacientu SA grupa, brūces dekompozīcija 1% pacientu gan NexoBrid grupā, gan SA grupā, lokāla intradermāla hematoma 0,7% NexoBrid grupā un nevienam pacientam SA grupā.

Tahikardija

Apkopotos 2. un 3. fāzes pētījumos (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02) 2,7% pacientu radās tahikardija, kurai, iespējams, bija saistība laikā - ar NexoBrid lietošanu. Jāapsver arī citi tahikardijas iemesli (piem., vispārējais stāvoklis apdegumu dēļ, sāpīgas procedūras, drudzis un dehidratācija).

Pediatriskā populācija

Drošuma dati par lietošanu pediatriiskā populācijā ir ierobežoti. Šie dati parāda, ka vispārējais drošuma profils bērniem no 4 gadu vecuma un pusaudžiem ir līdzīgs drošuma profilam pieaugušajiem. Šīs zāles nav paredzētas lietošanai pacientiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā, ārstējot dziļus daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma apdegumus ar proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu un kura sagatavošanā izmantota pulvera:gela attiecība 1:5 (0,16 g gramā samaisīta gela), drošuma atradne būtiski neatšķīrās no atradnes pacientiem, kuriem ārstēšanā izmantots proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu un kura sagatavošanā izmantota pulvera:gela attiecība 1:10 (0,09 g 1 gramā samaisīta gela).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāļu preparāti brūču un čūlu ārstēšanai, proteolītiskie enzīmi; ATĶ kods: D03BA03

Darbības mehānisms

Šo zāļu enzīmu maisījums izšķīdina apdeguma brūces kreveli. Nav noteiktas specifiskas sastāvdaļas, kas nodrošina šo iedarbību. Galvenā sastāvdaļa ir ananāsu koka stumbra bromelaīns

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskās izstrādes laikā ar proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu, tika ārstēti kopumā 467 pacienti.

DETECT pētījums (MW2010-03-02) (3.b fāze)

Šis pētījums ir daudzcentru, daudznacionāls, vērtētājam maskēts, randomizēts, kontrolēts, trīs grupu pētījums ar mērķi pierādīt ārstēšanas ar šīm zālēm pārākumu salīdzinājumā ar nesējgela (placebo) kontroli un standarta aprūpi (SA) hospitalizētām pieaugušām personām ar dziļiem daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem, kas nosedza >3% no KĶVL, bet kopējais apdeguma brūču laukums nebija lielāks kā 30% no KĶVL. Mērķa brūču KĶVL vidējā procentuālā attiecība bija aptuveni 6%.

Analīzes bija plānots veikt posmos: pirmo analīzi veica akūtās fāzes (no sākuma stāvokļa līdz brīdim, kad pēc pēdējā pacienta pilnīgas brūces slēgšanās ir pagājuši 3 mēneši) beigās, un otro analīzi veica tad, kad pēdējais pacients sasniedza 12 mēnešu kontroles vizīti.

Kopumā randomizēja 175 pētāmās personas (ārstēšanai paredzēto kohorta) attiecībā 3:3:1 (zāles : SA : nesējgels), un ārstēšanu saņēma 169 pētāmās personas. Pacienti SA grupā ārstēšanā saņēma ķirurģisku un/vai neķirurģisku ārstēšanu atbilstoši pētnieka ieskatiem.

Vispārējie pētāmo personu demogrāfiskie rādītāji un brūces raksturojums sākuma stāvoklī pētījuma grupās bija līdzīgi. Vecuma diapazons šo zāļu grupā bija no 18 līdz 75 gadiem, SA grupā – no 18 līdz 72 gadiem, un nesējgela grupā – no 18 līdz 70 gadiem. Pētījumā iekļāva sešpadsmit pacientus, kas bija ≥ 65 gadus veci (9,1%). Septiņi (7) (9,3%) pacienti bija šo zāļu grupā, 5 (6,7%) pacienti – SA grupā un 4 (16%) pacienti – nesējgela grupā. Vidējais vecums visās 3 grupās bija 41 gads, un 65%, 79% un 60% personu bija vīrieši attiecīgi zāļu, SA un nesējgela (placebo) grupā. Mērķa brūces (MB) bija apdegumu zona, ko paredzēts ārstēt (kreveles noņemšana) ar NexoBrid, SA vai nesējgeli. Vidējais MB % no KĶVL bija 6,28% pacientiem šo zāļu grupā, 5,91% pacientiem SA grupā un 6,53% pacientiem nesējgela grupā (vidējais MB % pētāmajai personai bija 1,7).

Primārais mērķa kritērijs bija pilnīga (>95%) kreveles noņemšana salīdzinājumā ar nesējgeli. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra laiku līdz pilnīgai kreveles noņemšanai, ķirurģiskā sloga samazināšanos un ar attīrīšanu saistīto asins zudumu salīdzinājumā ar SA. Drošuma mērķa kritēriji, ko analizēja pēc 12 mēnešu novērošanas perioda, bija laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai, ilgtermiņa kosmētiskie un funkcionālie rādītāji, ko noteica, izmantojot Modificēto Vankūveras rētas skalu (*Modified Vancouver Scar Scale – MVSS*).

Krevels pilnīgas noņemšanas sastopamības biežums DETECT pētījumā

	NexoBrid (KN/N)	Nesējgels (KN/N)	p vērtība
Krevels pilnīgas noņemšanas sastopamības biežums	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p < 0,0001

KN=krevels noņemšana

Salīdzinājumā ar SA šīs zāles nozīmīgi samazināja ķirurģiskas krevels noņemšanas (tangenciāla/neliela/fascijas šķelšana/Versajet un/vai dermabrāzijas ekscīzija) nepieciešamību, laiku līdz krevels pilnīgai noņemšanai un faktisko asins zudumu, kas saistīts ar krevels noņemšanu, kā parādīts tālāk. Līdzīga krevels noņemšanas efektivitāte tika konstatēta arī gados vecākā populācijā.

Ķirurģiskas krevels ekscīzijas sastopamības biežums, laiks līdz krevels pilnīgai noņemšanai un asins zudums DETECT pētījumā

	NexoBrid (N=75)	Standarta aprūpe (N=75)	p vērtība
Ķirurģiskas ekscīzijas sastopamības biežums (personu skaits)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Laika mediāna līdz krevels pilnīgai noņemšanai	1,0 diena	3,8 dienas	p < 0,0001
Ar krevels noņemšanu saistītais asins zudums ^a	14,2 ±512,4 ml	814,5 ±1020,3 ml	p < 0,0001

^a Faktiskais asins zudums aprēķināts, izmantojot *McCullough 2004*:

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

EBV (AAT) = tiek pieņemts, ka aprēķinātais asins tilpums ir 70 cm³/kg*ķermeņa masas (kg); (Hb_{before} - Hb_{after}) (Hb_{pirms} - Hb_{pēc}) = Hb izmaiņas krevels noņemšanas procesa laikā; V_{WB} (V_{PA}) = pārlieto pilnasīņu tilpums [ml] krevels noņemšanas procesa laikā; V_{PC} (V_{EM}) = pārlietās eritrocītu masas tilpums [ml] krevels noņemšanas procesa laikā.

Ilgtermiņa dati (12 mēneši)

3. fāzes pētījums (DETECT) ietvēra ilgstošu novērošanas periodu, lai novērtētu kosmētisko rezultātu un funkciju. Pēc 12 mēnešiem veicot rētas novērtēšanu ar Modificēto Vankūveras rētas punktu skaitu (*Modified Vancouver Scar Score – MVSS*), šo zāļu, SA un nesējgela grupā tika iegūti līdzīgi iznākumi

– vidējais punktu skaits attiecīgi 3,70, 5,08 un 5,63 punkti. Statistiskā analīze liecināja par ārstēšanas ar šīm zālēm līdzvērtīgumu (iepriekš definēta līdzvērtīguma robeža 1,9 punkti) salīdzinājumā ar SA ($p < 0,0027$).

Pēc 12 mēnešiem veicot funkcijas un dzīves kvalitātes (*quality of life* – QOL) novērtējumu, visās ārstēšanas grupās tika iegūti līdzīgi rezultāti. Vidējais Apakšējās ekstremitātes funkcijas skalas (*Lower Extremity Functional Scale* – LEFS) punktu skaits bija līdzīgs šo zāļu un SA grupās (un nedaudz zemāks nesējgela grupā). Vidējais QuickDASH punktu skaits bija līdzīgs SA un nesējgela grupās un nedaudz zemāks šo zāļu grupā. Kustību diapazona (*range of motion* – ROM) izvērtējuma rezultāti bija līdzīgi šo zāļu un SA grupās, lielāka pacientu procentuālā attiecība ar normai neatbilstošu ROM punktu skaitu bija nesējgela grupā. Ilgstošas QOL novērtējums, izmantojot EQ-5D VAS (vizuālo analoģu skala) un Apdegumiem specifiskās veselības skalas īso versiju (*Burn Specific Health Scale-Brief* – BSHS-B), bija līdzīgs visās ārstēšanas grupās.

Kardiālais drošums

Kardiālā drošuma apakšpētījumā līdz 150 pacientiem tika veikta EKG, lai novērtētu iespējamo šo zāļu ietekmi uz EKG parametriem. Pētījumā netika konstatēta skaidra šo zāļu ietekme uz sirdsdarbības frekvenci, PR intervālu, QRS ilgumu (sirds depolarizācija) un sirds repolarizāciju (QTc). Netika atklātas jaunas klīniski nozīmīgas morfoloģiskas izmaiņas EKG, kas liecinātu par satraucošu signālu.

Pētījums MW2004-02-11 (3. fāze)

Šis bija randomizēts, daudzcentru, daudz nacionāls, atklāts, apstiprinošs 3. fāzes pētījums, kurā izvērtēja šīs zāles salīdzinājumā ar SA hospitalizētiem pacientiem ar dziļiem daļēja ādas biežuma un/vai pilna ādas biežuma termiskiem apdegumiem, kas nosedza 5 līdz 30% no KĶVL, bet kopējais apdeguma brūču laukums nebija lielāks kā 30% KĶVL. Vidējā ārstētā MB zona % no KĶVL bija $5,1 \pm 3,5$ šo zāļu grupā un $5,2 \pm 3,4$ SA grupā.

Standarta aprūpe sastāvēja galvenokārt no ķirurģiskas ekscīzijas un/vai neķirurģiskas attīrīšanas, izmantojot lokālas zāles, kas ierosina kreveles macerāciju un autolīzi, atbilstoši katra pētījuma centra standarta praksei.

Vecuma diapazons šo zāļu terapijas grupā bija no 4,4 līdz 55,7 gadiem. Vecuma diapazons SA grupā bija no 5,1 līdz 55,7 gadiem.

Krevels noņemšanas efektivitāte tika izvērtēta, nosakot procentuālo attiecību brūces laukumam, uz kura saglabājās krevele, kuras noņemšanai bija nepieciešama ekscīzija vai dermabrāzija, kā arī procentuālo attiecību brūcēm, kurām bija nepieciešama šāda ķirurģiska noņemšana. Ietekme uz krevels noņemšanas laiku tika izvērtēta pacientiem ar veiksmīgu krevels noņemšanu (vismaz 90% krevels noņemšana no visām pacienta brūcēm), nosakot laiku kopš traumas un laiku kopš informētās piekrišanas līdz veiksmīgai noņemšanai.

Efektivitātes analīzes primārie mērķa kritēriji bija šādi:

- procentuālā attiecība dziļām daļēja ādas biežuma brūcēm, kurām bija nepieciešama ekscīzija vai dermabrāzija, un
- procentuālā attiecība dziļām daļēja ādas biežuma brūcēm, kurām tika veikta ādas autotransplantācija.

Sekundāro mērķa kritēriju varēja izvērtēt tikai dziļām daļēja ādas biežuma brūcēm bez pilna ādas biežuma bojājuma zonām, jo pilna ādas biežuma apdegumiem vienmēr ir nepieciešama transplantācija.

Turpmāk apkopoti šajā pētījumā iegūtie efektivitātes dati visām kombinētām vecuma grupām, kā arī bērnu un pusaudžu apakšgrupas analīze.

	NexoBrid	SA	p vērtība
Dziļās daļēja ādas biežuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)			
Brūču skaits	106	88	

Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	15,1%	62,5%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % ¹ (vidējais ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija*			
Brūču skaits	106	88	
Brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija, %	17,9%	34,1%	0,0099
Brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija, % (vidējais ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Dziļas daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)			
Brūču skaits	163	170	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	24,5%	70,0%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % ¹ (vidējais ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai (laiks pēc IP**)			
Pacientu skaits ²	70	78	
Dienas līdz pēdējās brūces slēgšanai (vidējais ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Laiks līdz veiksmīgai kreveles noņemšanai			
Pacientu skaits	67	73	
Dienas (vidējais ± SD) pēc traumas	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dienas (vidējais ± SD) pēc piekrišanas	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Pacienti, kuriem netika ziņots par veiksmīgu kreveles noņemšanu	7	8	

¹ Noteikts pirmajā reizē, ja bijusi vairāk nekā viena operācijas reize.

² Visi randomizētie pacienti, kuriem bija pieejami dati par pilnīgu brūces slēgšanos.

*Mērķa kritēriju var izvērtēt tikai dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm bez pilna ādas biezuma bojājuma zonām, jo pilna ādas biezuma apdegumi vienmēr ir nepieciešama transplantācija.

** Informētā piekrišana

Ilgtermiņa dati

Daudzcentru, neintervences, vērtējamam maskētā pētījumā (MW2012-01-02) izvērtēja ilgtermiņa rētas veidošanos un dzīves kvalitāti pieaugušajiem un bērniem, kuri piedalījās pētījumā MW2004-11-02. Pētījumā kopumā iekļāva 89 pētāmās personas, tai skaitā 72 pieaugušos (>18) un 17 pediatrikos pacientus. Salīdzinot pētījumā MW2012-01-02 iekļauto pētāmo personu un neiekļauto personu sākotnējos rādītājus, konstatēja, ka iekļautās populācijas rādītāji ir līdzīgi pētījuma MW-2004-11-02 populācijas rādītājiem.

Pēc 2-5 gadiem veicot rētas novērtēšanu ar MVSS, pētījuma grupās tika iegūti līdzīgi iznākumi – vidējais punktu skaits 3,12 un 3,38 punkti attiecīgi šo zāļu un SA grupā (p=0,88).

QOL pieaugušajiem novērtēja ar SF-36 anketu. Dažādo parametru vidējais punktu skaits šo zāļu grupā un SA grupā bija līdzīgs. Vispārējais fiziskās komponentes punktu skaits (attiecīgi 51,1 un 51,3) un vispārējais mentālās komponentes punktu skaits (attiecīgi 51,8 salīdzinājumā ar 49,1) šo zāļu un SA grupā bija līdzīgs.

Pediatrikā populācija

Turpmāk apkopoti pētījumā MW2004-11-02 noteiktie efektivitātes rādītāji, kas iegūti no bērnu un pusaudžu apakšgrupas analīzes. Pieejamie dati ir ierobežoti un šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

	NexoBrid	SA	p-vērtība
Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)			
Brūču skaits	23	22	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	21,7%	68,2%	0,0017
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % ¹ (vidējais ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija*			
Brūču skaits	23	22	
Brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija, %	21,7%	31,8%	0,4447
Brūces laukums, kuram veikta ādas autotransplantācija (vidējais ± SD), %	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Dziļas daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)			
Brūču skaits	29	41	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	20,7%	78%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % ¹ (vidējais ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai (laiks pēc IP**)			
Pacientu skaits ²	14	15	
Dienas līdz pēdējās brūces slēgšanai (vidējais ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Laiks līdz veiksmīgai krevēles noņemšanai			
Pacientu skaits	14	15	
Dienas (vidējais ± SD) pēc traumas	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dienas (vidējais ± SD) pēc piekrišanas	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacienti, kuriem netika ziņots par veiksmīgu krevēles noņemšanu	0	1	

¹ Noteikts pirmajā reizē, ja bijusi vairāk nekā viena operācijas reize.

² Visi randomizētie pacienti, kuriem bija pieejami dati par pilnīgu brūces slēgšanos.

*Mērķa kritēriju var izvērtēt tikai dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm bez pilna ādas biezuma bojājuma zonām, jo pilna ādas biezuma apdegumi vienmēr ir nepieciešama transplantācija.

** Informētā piekrišana

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus šīm zālēm vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ārējās ķermeņa virsmas apdegumu ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

Apkopotie 3. fāzes pētījumi (pētījums MW2010-03-02 un MW2004-02-11)

Brūces slēgšanās datu analīze

DETECT (MW2010-03-02) pētījumā noteiktais vidējais laiks, līdz notika brūces pilnīga slēgšanās, bija 29,35 dienas [SN 19,33] un 27,77 dienas [SN 19,83] attiecīgi zāļu un SA grupās (aprēķinātais

vidējais laiks: 27 dienas šo zāļu grupā salīdzinājumā ar 28 dienām SA grupā). Tika konstatēts NexoBrid grupas līdzvērtīgums (t.i., līdzvērtīguma robeža 7 dienas) salīdzinājumā ar SA grupu ($p=0,0003$).

Brūces slēgšanas datu rezultāti, kas iegūti no abiem apkopotajiem 3. fāzes pētījumiem, apstiprina šo zāļu līdzvērtīgumu salīdzinājumā ar SA, pamatojoties uz 7 dienu līdzvērtīguma robežu. Pamatojoties uz apkopotajiem datiem no DETECT pētījuma un pētījuma MW2004-02-11, laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai bija nedaudz ilgāks šo zāļu grupā salīdzinājumā ar SA grupu, aprēķiniem izmantojot faktiskos datus (vidēji 31,7 dienas šo zāļu grupā salīdzinājumā ar 29,8 dienām SA grupā) vai aprēķiniem izmantojot Kaplāna-Meijera metodi (mediāni 30,0 dienas salīdzinājumā ar 25,0 dienām). Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai bija mazāk nekā 7 dienas ilgāks šo zāļu grupā salīdzinājumā ar SA grupu (līdzvērtīguma $p=0,0006$).

Nopietni nevēlami notikumi

3. fāzes pētījumu (pētījums MW2010-03-02 un MW2004-02-11) apkopotajā analīzē tika konstatēts, ka to pacientu procentuālā attiecība, kuriem radās nopietni nevēlami notikumi ārstēšanas laikā (NNAL), bija līdzīga (<2% atšķirība) šo zāļu grupā (8,5%; 15/177) un SA grupā (6,7%; 10/149).

Par nopietniem NNAL visbiežāk ziņoja sistēmu orgānu klasifikācijas grupā „Infekcijas un infestācijas” gan šo zāļu grupā (2,8%), gan SA grupā (2,7%).

Tikai 2 notikumi radās vairāk nekā 1 pacientam (sepse izveidojās 3 pacientiem šo zāļu grupā un 1 pacientam SA grupā, bakteriāla brūces infekcija radās 2 pacientiem šo zāļu grupā, un brūces infekcija radās vienam pacientam SA grupā).

Ar sepsi un bakterēmiju saistīti nevēlami notikumi (nopietni un nebūtiski) radās ar līdzīgu sastopamības biežumu šo zāļu un SA grupā: 2,8% šo zāļu grupā un 2% SA grupā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pētījumā MW2008-09-03 un pētījumā MW2010-03-02 (DETECT) iekļauto NexoBrid grupas pacientu apakškopai tika veiktas izpētes farmakokinētiskās analīzes, izmantojot identisku bioanalītisko metodi. Analizēja datus par NexoBrid koncentrāciju serumā salīdzinājumā ar laiku un ārstēšanas izmantošanas reižu skaitu.

Pēc lokālas šo zāļu lietošanas visiem pacientiem konstatēja sistēmisku iedarbību serumā. Kopumā šķiet, ka tās strauji uzsūcas ar mediāno T_{max} vērtību 4,0 stundas (ārstēšanas uzklāšanas ilgums). NexoBrid iedarbību ar kvantificējamu koncentrāciju serumā konstatēja laika periodā līdz 48 stundām pēc devas lietošanas. Vairumam pacientu kvantificējamu koncentrāciju pēc 72 stundām nekonstatēja, ja šādu analīzi veica.

Iedarbības rezultāti no pētījumiem MW2008-09-03 un MW2010-03-02 ir attēloti turpmākajā tabulā. Ne visiem pacientiem tika iegūtas vērtības pēc 4 stundām, tāpēc daži pacientiem AUC_{last} vērtības atspoguļo tikai 4 iedarbības stundas salīdzinājumā ar 48 iedarbības stundām citiem pacientiem. Abos FK pētījumos tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp seruma C_{max} un AUC_{0-4} vērtībām attiecībā pret devu vai KĶVL %, liecinot par iedarbības palielināšanos atkarībā no devas/ārstēšanas laukuma. Ar šīm zālēm ārstētās brūces dziļumam bija niecīga ietekme uz sistēmisko iedarbību.

Visiem pacientiem noteiktais FK parametru* kopsavilkums pētījumā MW2008-09-03 un MW2010-03-02

Pētījuma ID	N	T _{max} Mediāna (diapazons) (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /deva (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /deva (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{last} /deva (h*ng/ml/g)
Pētījums 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
Pētījums 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

*Par vērtībām ziņots kā vidējo vērtību ± SN, izņēmums ir T_{max}, kuram ziņotā vērtība ir mediāna (min.-maks.)

AUC_{last}= laukums zem līknes līdz pēdējam nosakāmajam laika punktam, AUC₀₋₄= laukums zem koncentrācijas-laika līknes no 0. laika punkta līdz 4 stundu laika punktam, C_{max}= maksimālā noteiktā koncentrācija, T_{max}= laiks, kurā noteikta maksimālā koncentrācija

Izkliede

Atbilstoši literatūras datiem plazmā aptuveni 50% bromelaīna saistās ar cilvēka plazmas antiproteināzēm α₂-makroglobulīnu un α₁-antihimotripsīnu.

Eliminācija

Vidējās eliminācijas pusperioda vērtības ir diapazonā no 12 līdz 17 stundām, tas liecina, ka šo zāļu klātbūtne serumā samazinās 72 stundas pēc ārstēšanas.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētikas rādītāji un absorbcijas apjoms bērniem nav pētīts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Šīs zāles neizraisīja būtisku kairinājumu, uzklājot nebojātai pundurcūku ādai, bet tās izraisīja smagu kairinājumu un sāpes, uzklājot bojātai (nobražtai) ādai.

Veicot vienreizēju no NexoBrid pulvera pagatavota šķīduma intravenozu infūziju pundurcūkām, tika novērota laba panesamība līdz devām 12 mg/kg (sasniežot plazmas koncentrāciju, kas 2,5 reizes pārsniedza cilvēka plazmas koncentrāciju pēc klīniski ieteicamās devas uzklāšanas 15% KĶVL), bet lielākas devas bija acīmredzami toksiskas, izraisot asinsizplūdumus dažādos audos. Veicot atkārtotas intravenozas injekcijas pundurcūkām līdz devām 12 mg/kg katru trešo dienu, pēc pirmajām trīs injekcijām novēroja labu panesamību, bet pēc atlikušajām trīs injekcijām novēroja smagas toksicitātes klīniskās pazīmes (piem., asinsizplūdumus vairākos orgānos). Šo iedarbību novēroja arī pēc 2 nedēļu atveseļošanās perioda.

Embrija-augļa attīstības pētījumos žurkām un trušiem pēc intravenozas šo zāļu ievadīšanas nenovēroja netiešas vai tiešas toksicitātes pazīmes embrijiem/augļiem, kas attīstījās. Tomēr mātes devu līmenis bija ievērojami zemāks nekā maksimālais līmenis, par ko ziņots klīniskajos pētījumos (10-500 reizes zemāks nekā cilvēka AUC, 3-50 reizes zemāks nekā cilvēka C_{max}). Tā kā šīm zālēm novēroja sliktu panesamību dzīvnieku vecākiem, šie pētījumi netiek uzskatīti par būtiskiem, novērtējot risku cilvēkam. NexoBrid netika konstatēta genotoksiska iedarbība, veicot standarta *in vitro* un *in vivo* pētījumu komplektu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Amonija sulfāts
Etiķskābe

Gels

Karbomērs 980
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija hidroksīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa un, ņemot vērā to, ka zāļu enzīmu aktivitāte pēc sajaukšanas pakāpeniski samazinās, sagatavotās zāles jāizmanto tūlīt pēc sagatavošanas (15 minūšu laikā).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

Uzglabāt vertikālā stāvoklī, lai gels atrastos pudeles dibenā, un oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasadēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2 g pulveris flakonā (II klases stikls), kas noslēgts ar brombutilgumijas aizbāzni un pārklāts ar alumīnija vāciņu, un 20 g gels pudelē (borosilikāta, I klases stikls), kas noslēgta ar gumijas aizbāzni un pārklāta ar polipropilēna uzskrūvējamu vāciņu (drošs pret pirmo atvēršanu).

Iepakojums satur 1 flakonu ar pulveri un 1 pudeli ar gelu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ir saņemti ziņojumi par saskari ar bromelaīnu darba laikā, kas izraisījuši sensibilizāciju. Sensibilizācija, iespējams, veidojusies, ieelpojot bromelaīna pulveri. Alerģiskas reakcijas pret bromelaīnu ietver anafilaktiskas reakcijas un citas ātrā tipa reakcijas ar šādām izpausmēm: bronhospazmas, angioneirotiskā tūska, nātrene un gļotādas un kuņģa-zarnu trakta reakcijas. Sajaucot šo zāļu pulveri ar gelu, jāievēro atbilstoši darba noteikumi, tai skaitā jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska (skatīt 4.4. apakšpunktā). Pulveri nedrīkst ieelpot, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Jāizvairās no nejaušas saskares ar acīm. Ja notiek saskare ar acīm, skartās acis jāskalo ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes. Ja notiek saskare ar ādu, zāles jānoskalo ar ūdeni.

Gela sagatavošana (pulvera un gela sajaukšana)

- Pulveris un gels ir sterili. Sajaucot pulveri ar gelu, jāizmanto aseptiska tehnika.
- Pulvera flakons jāatver, uzmanīgi noplēšot alumīnija vāciņu un noņemot gumijas aizbāzni.

- Atverot gela pudeli, jāpārlicinās, ka drošības aizdares gredzens nav atdalīts no pudeles vāciņa. Ja drošības aizdares gredzens jau ir atdalīts no vāciņa pirms atvēršanas, gela pudele jāizmet un jāizmanto cita, jauna gela pudele.
- Pēc tam pulveri pārliet atbilstošajā gela pudelē.
- Pulveris rūpīgi jāsamaisa ar gelu, līdz veidojas viendabīgs gaiši dzeltenbrūns līdz gaiši brūns maisījums. Tam parasti nepieciešamas (pulvera un gela sajaukšanai) 1 līdz 2 minūtes.
- Gels jāgatavo pie pacienta gultas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/803/001

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. 18. decembrī
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. 12. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NexoBrid 5 g pulveris un gels gela pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 5 g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu (*concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain*), kas pēc samaisīšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu (vai 5 g/55 g gela).

Proteolītiskie enzīmi ir enzīmu maisījums no *Ananas comosus* (ananāsu koks) stumbra.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un gels gela pagatavošanai

Pulveris ir pelēkbaltā līdz gaiši dzeltenbrūnā krāsā. Gels ir caurspīdīgs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

NexoBrid ir paredzētas lietošanai krevēles noņemšanai pieaugušajiem ar dziļiem nepilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem un pilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst uzklāt tikai apmācīti veselības aprūpes speciālisti specializētos apdegumu centros.

Devas

5 g pulvera, ka sajaukts ar 50 g gela, no 1,5 līdz 3 mm biezā slānī uzklāj uz brūces laukuma, kas atbilst 2,5% no pieaugušā kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL).

Gelu nevajadzētu uzklāt uz vairāk nekā 15% no KĶVL (skatīt arī 4.4 apakšpunktā, Koagulopātija).

Tas jāatstāj uz apdeguma 4 stundas. Ir ļoti maz informācijas par šo zāļu lietošanu vietās, kur pēc pirmās uzklāšanas saglabājas krevēle.

Otra un turpmākas uzklāšanas nav ieteicamas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Nav informācijas par lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Šos pacientus ir rūpīgi jāuzrauga.

Aknu darbības traucējumi

Nav informācijas par lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Šos pacientus ir rūpīgi jāuzrauga.

Gados vecāki pacienti

Pieredze, lietojot gados vecākiem pacientiem (>65 gadi), ir ierobežota. Izvērtējot ieguvumu/risku, jāņem vērā blakusslimību sastopamības biežuma pieaugums vai citu zāļu lietošana gados vecākiem pacientiem. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Šīs ārstēšanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8 un 5.1 apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

Lietošanas veids

Lietošanai uz ādas.

Pirms lietošanas pulveris jā sajauc ar gelu un jā sagatavo viendabīgs gels. Norādījumus par sajaukšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pēc sajaukšanas gels jā uzklāj uz tīras, keratīnu nesaturošas (noņemti pūšļi) un mitras brūces.

Katrs flakons, gels vai sagatavotais gels ir paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Pirms gela uzklāšanas no brūces jā notīra lokāli uzklātas zāles (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) un brūce jā iztīra, jo ar zālēm apstrādāta krevele, kā arī tās atliekas samazina tā aktivitāti un efektivitāti.

Norādījumus par šo zāļu sagatavošanu pirms uzklāšanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

Piesardzības pasākumi pirms darba ar zālēm un zāļu lietošanas laikā

Sajaucot šo zāļu pulveri ar gelu, jāievēro atbilstoši rīcības noteikumi, tai skaitā jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pulveri nedrīkst ieelpot, skatīt 6.6. apakšpunktu.

Pacienta un brūces sagatavošana

Ar šīm zālēm pārklātais brūces laukums nedrīkst būt lielāks nekā 15% no KVL (skatīt arī 4.4 apakšpunktā, Koagulopātija).

- Brūces attīrīšana ar enzīmu līdzekļiem ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija. Veicot plašu pārsēju maiņu, jāveic sāpju mazināšanas pasākumi atbilstoši standarta praksei; tie jāuzsāk vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas.
- Rūpīgi jāiztīra brūce un jānoņem virspusējais keratīna slānis vai pūšļi no brūces virsmas, jo keratīns izolē kreveli no tiešas saskares ar gelu un aizkavē kreveles atdalīšanos.
- Uz 2 stundām jāuzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Pirms gela uzklāšanas jānoņem visi lokāli izmantotie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var samazināt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.
- Jānorobežo laukums, no kura vēlaties noņemt kreveli, ar norobežojošu, adhezīvu sterilu parafīna ziedi, uzklājot to dažus centimetrus tālāk par ārstējamo zonu (izmantojot uzklāšanas instrumentu). Parafīna slānis nedrīkst saskarties ar ārstējamo zonu, lai nepieļautu kreveles pārklāšanu un, līdz ar to, kreveles izolēšanu no tiešas saskares ar gelu. Lai nepieļautu iespējamu jēlas ādas nejaūšu saskari ar gelu un iespējamu brūces asiņošanu, akūtas brūces zonas, piemēram, plīsumi vai eskarotomijas incīzijas jāaizsargā ar sterilu taukainas ziedes slāni vai taukainu pārsienamo materiālu (piem., vazelīna marli).
- Uz apdeguma brūces jāuzsmidzina sterils, izotonisks 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums. Brūcei uzklāšanas procedūras laikā jābūt mitrai.

Gela uzklāšana

- Samitriniet ārstēšanai paredzēto zonu, izsmidzinot sterilu fizioloģisko šķīdumu uz zonas, kuras robežas ir iezīmētas ar taukainas ziedes adhezīvu norobežojumu.
- Gels lokāli jāuzklāj uz samitrinātas apdeguma brūces 1,5 līdz 3 milimetru biezā slānī 15 minūšu laikā pēc sajaukšanas.
- Pēc tam brūce jāpārklāj ar sterilu, noslēdzošu plēves pārsēju, kas pielīp sterilajam, adhezīvajam norobežojošajam materiālam, kas uzklāts atbilstoši iepriekš minētajiem norādījumiem (skatīt *Pacienta un brūces sagatavošana*). Gelam jāaizpilda viss noslēdzošais pārsējs, īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai zem šī noslēdzošā pārsēja nebūtu gaisa. Viegli uzspiežot noslēdzošajam pārsējam vietā, kur tas saskaras ar adhezīvo norobežojumu, tiks nodrošināta noslēdzošās plēvītes un sterilā, adhezīvā norobežojuma salīšana un pilnīga ārstēšanas zonas pārklāšana ar gelu.
- Pārsietā brūce jāpārklāj ar brīvu, biezu un mīkstu pārsēju, ko nofiksē ar saiti.
- Pārsējs jāatstāj vietā 4 stundas.

Gela noņemšana

- Šo zāļu noņemšana ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija. Vismaz 15 minūtes pirms gela uzklāšanas profilaktiski jānozīmē atbilstošas pretsāpju zāles.
- Pēc 4 stundu zāļu terapijas jānoņem noslēdzošais pārsējs, izmantojot aseptisku tehniku.
- Adhezīvais norobežojums jānoņem, izmantojot sterilu instrumentu ar trulām malām (piem., mēles depresoru).
- No brūces jānoņem izšķīdusī krevele, noslaukot to ar sterilu instrumentu ar trulām malām.
- Brūce vispirms rūpīgi jānoslauka ar lielu, sterilu, sausu marli vai salveti, pēc tam – ar sterilu marli vai salveti, kas samērcēta sterilā, izotoniskā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā. Ārstējamā zona jāpaberzē, kamēr parādās rozā virsma ar asiņojošiem punktiem vai bālgani audi. Vietās, kur joprojām būs saglabājusies krevele, berzēšana nenonēms neizšķīdušo, pielīpušo kreveli.
- Vēl uz 2 stundām jāuzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.

Brūces aprūpe pēc attīrīšanas

- Attīrītā zona nekavējoties jāpārklāj ar pagaidu vai pastāvīgiem ādas aizstājējiem vai pārsējiem, lai nepieļautu izzūšanu un/vai pseidokrevelas, un/vai infekcijas veidošanos.
- Pirms pagaidu vai pastāvīgā ādas aizstājēja uzklāšanas tikko enzimatiski attīrītajai zonai jāuzklāj samitrināts mitrais-sausais pārsējs.
- Pirms transplantāta vai primārā pārsēja uzklāšanas attīrītā pamatne jānotīra un jāatsvaidzina, piem., to noslaukot vai noberžot, lai pārsējs varētu pielipt.
- Brūcēm, kurām ir pilna ādas biezuma un dziļu apdegumu zonas, pēc attīrīšanas ar zālēm pēc iespējas ātrāk jāveic ādas autotransplantācija. Rūpīgi jāapsver iespēja uzklāt pastāvīgo ādas aizstājēju (piem., ādas autotransplantātu) uz dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm neilgi pēc attīrīšanas ar šīm zālēm (skatīt 4.4. apakšpunkt ā).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, ananāsiem vai papaīnu (skatīt arī 4.4 apakšpunktā), vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas, saskare ar ādu

Jāņem vērā šo zāļu (proteīnus saturošu zāļu) spēja izraisīt sensibilizāciju.

Ir bijuši ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi (ar tādām izpausmēm kā izsitumi, eritēma, hipotensija, tahikardija), pacientiem, kuriem tiek veikta brūces attīrīšana ar šīm zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šajos gadījumos cēloniskā saistība ar šīm zālēm tika uzskatīta par iespējamu, bet jāņem vērā arī iespējama alerģija uz vienlaicīgi lietotām zālēm, piemēram, opioīdu pretsāpju līdzekļiem.

Literatūrā aprakstītas alerģiskas reakcijas pret ieelpotu bromelaīnu (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un citas ātrā tipa reakcijas ar šādām izpausmēm: bronhospazms, angioneirotiskā tūska, nātrene un gļotādas un kuņģa-zarnu trakta reakcijas). Pētījumā, kurā novērtēja gaisā esošo daļiņu daudzumu NexoBrid gela sagatavošanas laikā, netika konstatēts risks darba laikā.

Turklāt ziņots par vēlīna tipa alerģisku ādas reakciju (heilītu) pēc ilgstošākas saskares ar ādu (mutes skalojamais šķīdums), kā arī par sensibilizāciju pēc iekšķīgas lietošanas un atkārtotas saskares ar elpceļiem darba laikā.

Pirms lietošanas jānoskaidro alerģijas anamnēzē (skatīt 4.3. un 6.6. apakšpunktu).

Ādas saskares gadījumā šīs zāles jānoskalo ar ūdeni, lai samazinātu ādas sensibilizācijas iespējamību (skatīt 6.6 apakšpunktā).

Saskare ar ādu

Ādas saskares gadījumā šīs zāles jānoskalo ar ūdeni, lai samazinātu ādas sensibilizācijas iespējamību (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Krusteniskā paaugstinātā jutība

Literatūrā aprakstīta krusteniskā paaugstinātā jutība starp bromelaīnu un papaīnu, kā arī lateksa proteīniem (sauc par lateksa-augļu sindromu), bišu indi un olīvkoku putekšņiem.

Atsāpināšana

Brūces attīrīšana ar enzīmu līdzekļiem ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija.

Apdeguma brūces, kuru gadījumā šīs zāles lietot nav ieteicams

Šīs zāles nav ieteicams izmantot uz:

- dziļām apdegumu brūcēm, kurās attīrīšanai var vai varētu tikt pakļauti svešķermeņi (piemēram, implantāti, elektrokardiostimulatori un šunti) un/vai dzīvībai vitālās struktūras (piemēram, lielie asinsvadi, acis);
- ķīmisko apdegumu brūcēm;
- brūcēm, kas kontaminētas ar radioaktīvām un citām kaitīgām vielām, lai izvairītos no neparedzētām reakcijām ar šo līdzekli un pastiprināta kaitīgās vielas izplatīšanās riska;
- pēdu brūcēm pacientiem ar diabētu un pacientiem ar okluzīvu asinsvadu slimību;
- elektriskiem apdegumiem.

Brūces, kuru gadījumā nav lietošanas pieredzes vai tā ir ierobežota

Nav pieredzes par šo zāļu izmantošanu:

- starpenes un dzimumorgānu apdegumiem.

Izmantošana pacientiem ar kardiopulmonālu vai plaušu slimību

Šīs zāles jāizmanto piesardzīgi pacientiem ar kardiopulmonālu vai plaušu slimību, tai skaitā elpošanas sistēmas apdegumiem un aizdomām par elpošanas sistēmas apdegumiem.

Sejas apdegumi

Literatūrā pieejami ziņojumi par veiksmīgu šo zāļu izmantošanu sejas apdegumiem. Apdegumus ārstējošiem ķirurgiem bez šo zāļu izmantošanas pieredzes nevajadzētu uzsākt to lietošanu sejas apdegumiem. Šiem pacientiem, lietojot šīs zāles, jāievēro piesardzība.

Acu aizsardzība

Jāizvairās no tiešas saskares ar acīm. Sejas apdegumu ārstēšanas laikā acis ir rūpīgi jāaizsargā, izmantojot taukainu oftalmoloģisku ziedi uz acīm un norobežojošu, adhezīvu vazelīna ziedi ap tām, lai izolētu un pārklātu acis ar noslēdzošu plēvi.

Ja notiek saskare ar acīm, skalojiet skartās acis ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes. Pirms attīrīšanas un pēc tās ieteicams veikt acu izmeklēšanu.

Sistēmiska uzsūkšanās

Proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu, absorbējas sistēmiski no apdeguma brūču virsmām (skatīt 5.2 apakšpunktā).

Farmakokinētiskie dati pacientiem ar pārklāto KĶVL, kas lielāks nekā 15%, ir ierobežoti. Drošuma apsvērumu dēļ (skatīt arī 4.4 apakšpunktu, Koagulopātija) šīs zāles nedrīkst uzklāt uz vairāk kā 15% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL).

Brūces komplikāciju profilakse

Lietojot šīs zāles, jāievēro vispārējie pareizas brūču aprūpes principi. Tas ietver pareizu brūces pārklāšanu jēlo audu rajonos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos brūcēm ar redzamām dermas atliekām ļāva dzīt, spontāni epitelizējoties. Vairākos gadījumos nenotika pilnīga sadzīšana un vēlāk bija nepieciešama ādas autotransplantācija, izraisot vēlāku brūces slēgšanos, kas var būt saistīta ar palielinātu brūces komplikāciju risku. Tāpēc brūcēm, kurām ir pilna ādas biezuma un dziļu apdegumu zonas, kas laicīgi nesadzīs spontāni ar epitelizāciju, pēc attīrīšanas ar NexoBrid pēc iespējas ātrāk jāveic ādas autotransplantācija (skatīt 5.1 apakšpunktu). Rūpīgi jāapsver arī iespēja uzklāt pastāvīgos ādas aizstājējus (piem., ādas autotransplantātus) uz dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm neilgi pēc attīrīšanas ar NexoBrid (skatīt arī 4.2 un 4.8 apakšpunktu).

Tāpat kā pēc ķirurģiskas brūces pamatnes attīrīšanas, lai nepieļautu izzūšanu un/vai pseidokrevels, un/vai infekcijas veidošanos, attīrītā zona nekavējoties jāpārklāj ar pagaidu vai pastāvīgiem ādas aizstājējiem vai pārsējiem. Uzklājot tikko enzimatiski attīrītai zonai pastāvīgu ādas pārklājumu (piem., autotransplantātu) vai pagaidu ādas aizstājēju (piem., alotransplantātu), jāparūpējas, lai attīrītā pamatne tiktu notīrīta un atsvaidzināta, to noslaukot vai noberžot, lai pārklājums varētu pielipt.

Koagulopātija

Pēc iekšķīgas bromelaīna lietošanas kā par iespējamu iedarbību literatūrā ziņots par trombocītu agregācijas un fibrinogēna plazmas koncentrācijas samazināšanos, kā arī vidēji izteiktu parciālā tromboplastīna laika un protrombīna laika pieaugumu. *In vitro* un pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka bromelaīns var veicināt arī fibrinolīzi. Šo zāļu klīniskās izstrādes laikā netika iegūtas norādes par palielinātu asiņošanas tendenci vai asiņošanu attīrīšanas vietā.

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar nekontrolētiem asinsreces traucējumiem. Tās piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lieto antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas ietekmē koagulāciju, kā arī pacientiem ar samazinātu trombocītu skaitu un palielinātu asiņošanas risku citu iemeslu, piemēram, peptiskās čūlas vai sepses, dēļ.

Pacienti jāuzrauga, lai atklātu iespējamās koagulācijas traucējumu pazīmes un asiņošanas pazīmes.

Klīniskā uzraudzība

Papildus apdegumu pacientu standarta uzraudzībai (piem., vitālie rādītāji, tilpuma/ūdens/elektrolītu statuss, pilna asins aina, seruma albumīns un aknu enzīmu koncentrācija), pacientiem, kuri ārstēšanā saņem šīs zāles, jāuzrauga vēl šādi procesi:

- ķermeņa temperatūras paaugstināšanās;
- lokāla un sistēmiska iekaisuma un infekciju procesu pazīmes;
- stāvokļi, kurus var veicināt vai pasliktināt premedikācija ar pretsāpju līdzekļiem (piem., kuņģa dilatācija, slikta dūša un pēkšņas vemšanas risks, aizcietējumi) vai profilaktiska antibakteriālu līdzekļu lietošana (piem., caureja);
- lokālu vai sistēmisku alerģisku reakciju pazīmes;
- iespējamā iedarbība uz hemostāzi (skatīt iepriekš).

Lokāli izmantoto antibakteriālo līdzekļu noņemšana pirms NexoBrid uzklāšanas

Pirms šo zāļu uzklāšanas jānoņem visi lokāli uzklātie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas samazina šo zāļu aktivitāti, samazinot to efektivitāti.

Jāievēro atbilstoši rīcības noteikumi, tai skaitā jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska. Pulveri nedrīkst ieelpot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Zāles, kas ietekmē koagulāciju

Pēc iekšķīgas bromelaīna lietošanas kā par iespējamu iedarbību ziņots par trombocītu agregācijas un fibrinogēna plazmas koncentrācijas samazināšanos un vidēji izteiktu parciālā tromboplastīna laika un protrombīna laika pieaugumu. *In vitro* pētījumos un pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka bromelaīns var veicināt arī fibrinolīzi. Tādēļ, nozīmējot vienlaicīgi lietojamas zāles, kas ietekmē koagulāciju, jāievēro piesardzība un jāveic pacienta uzraudzība (skatīt arī 4.4 apakšpunktu).

CYP2C8 un CYP2C9 substrāti

Pēc uzsūkšanās šīs zāles darbojas kā P 450 2C8 (CYP2C8) un P450 2C9 (CYP2C9) citohroma inhibitori. Tas jāņem vērā, ja šīs zāles izmanto pacientiem, kuri lieto CYP2C8 substrātus (tai skaitā amiodaronu, amodiakvīnu, hlorokvīnu, fluvastatīnu, paklitakselu, pioglitazonu, repaglinīdu, rosiglitazonu, sorafenību un torasemīdu) un CYP2C9 substrātus (tai skaitā ibuprofēnu, tolbutamīdu, glipizīdu, losartānu, celekoksību, varfarīnu un fenitoīnu).

Lokāli antibakteriālie līdzekļi

Lokāli izmantoto antibakteriālo līdzekļu (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) uzklāšana var samazināt šo zāļu efektivitāti (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Fluoruracils un vinkristīns

Bromelaīns var pastiprināt fluoruracila un vinkristīna iedarbību. Pacienti jāuzrauga, lai noteiktu, vai nerodas paaugstināta toksicitāte.

AKE inhibitori

Bromelaīns var pastiprināt AKE inhibitoru hipotensīvo iedarbību, izraisot lielāku asinsspiediena pazemināšanos nekā plānots. Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, jāuzrauga asinsspiediens.

Benzodiazepīni, barbiturāti, narkotiskie pretsāpju līdzekļi un antidepresanti

Bromelaīns var pastiprināt dažu zāļu (piem., benzodiazepīnu, barbiturātu, narkotisko pretsāpju līdzekļu un antidepresantu) izraisītu miegainību. Lietojot šīs zāles, tas ir jāņem vērā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu, lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami.
Pētījumi ar dzīvniekiem, lai atbilstoši novērtētu šo zāļu potenciālu ietekmēt embrija/augļa attīstību, nav pietiekami (skatīt 5.3 apakšpunktā).

Tā kā droša šo zāļu lietošana grūtniecības laikā vēl nav pierādīta, tās grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu, vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Barošana ar krūti būtu jāpārtrauc vismaz 4 dienas kopš NexoBrid uzklāšanas uzsākšanas.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu šo zāļu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir īslaicīgs drudzis/hipertermija un lokālas sāpes (sastopamība attiecīgi 15,2% un 4,0%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Sastopamības biežuma terminoloģijai izmantotas turpmāk minētās definīcijas:
ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Turpmāk attēlotais nevēlamo blakņu sastopamības biežums atspoguļo šo zāļu lietošanu krevels noņemšanai no dziļiem daļēja ādas biežuma vai pilna ādas biežuma apdegumiem, izmantojot shēmu ar lokālu antibakteriālo līdzekļu profilaksi, ieteicamajiem pretsāpju līdzekļiem, kā arī brūces zonas pārklāšanu pēc šo zāļu uzklāšanas uz 4 stundām ar noslēdzošu pārsēju, lai nofiksētu NexoBrid uz brūces.

Infekcijas un infestācijas

Bieži: brūces infekcija*

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: nebūtiskas alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi^a

Nav zināmi: smagas alerģiskas reakcijas, tostarp anafilakse^a

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: tahikardija*

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: brūces komplikācijas*

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: drudzis/hipertermija*

Bieži: lokālas sāpes*

*skatīt "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums" zemāk.

^a skatīt 4.4. apakšpunktā.

Atsevišķu nevēlamo blakņu raksturojums

Drudzis/hipertermija

Apkopotos pētījumos MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02, kuros izmantoja ārstēšanas zonas standarta pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju pirms šo zāļu uzklāšanas un pēc tās (skatīt 4.2 apakšpunktā), par drudzi vai hipertermiju tika ziņots 15,2% pacientu, kuri lietoja šīs zāles, un 11,3% kontroles pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši standarta aprūpei (SA).

Agrīnos pētījumos, kuros neizmantoja pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju (pētījums MW2001-10-03 un MW2002-04-01), par drudzi vai hipertermiju tika ziņots 35,1% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 8,6% pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši SA.

Lokālas sāpes

Apkopotos pētījumos MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02, kuros standarta zāļu lietošanas shēma ietvēra ieteicamu profilaktisku atsāpināšanu plašas pārsēju maiņas gadījumā apdegumu pacientiem (skatīt 4.2 apakšpunktā), par sāpēm tika ziņots 4,0% pacientu, kuri lietoja šīs zāles, un 3,8% kontroles pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši SA.

Agrīnos pētījumos, kuros ar šīm zālēm ārstētiem pacientiem atsāpināšanu veica pēc nepieciešamības, par sāpēm tika ziņots 23,4% pacientu, kuri lietoja šīs zāles, un 5,7% pacientu SA grupā.

Brūces infekcija

Apkopotos pētījumos, kuros izmantoja ārstēšanas zonas standarta pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju pirms šo zāļu uzklāšanas un pēc tās (pētījumi MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02), brūces infekcijas sastopamības biežums zāļu grupā bija 5,4% un standarta aprūpes grupā – 8,1%.

Apkopotos pētījumos, kas tika veikti, pirms ieviesa ārstēšanas zonas standarta pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju (pētījumi MW2001-10-03 un MW2002-04-01), brūces infekcijas sastopamības biežums zāļu grupā bija 7,8%, un standarta aprūpes grupā – 0%.

Brūces komplikācijas

Sastopamās brūces komplikācijas bija šādas: brūces padziļināšanās, brūces izžūšana, brūces atkārtota atvēršanās, transplantāta zudums/neveiksmīga transplantācija un lokāla intradermāla hematoma.

Apkopotos 2. un 3. fāzes pētījumos (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02), kuros piedalījās 300 pacienti, kas ārstēti ar NexoBrid, un 195 pacienti, kas saņēma standarta aprūpi (SA), ziņots par šādu sastopamības biežumu: brūces komplikācija 3% pacientu NexoBrid grupā un 1,5% pacientu standarta aprūpes (SA) grupā, ādas transplantāta zudums/neveiksmīga transplantācija 3% pacientu NexoBrid grupā un 2,5% pacientu SA grupa, brūces dekompozīcija 1% pacientu gan NexoBrid grupā, gan SA grupā, lokāla intradermāla hematoma 0,7% NexoBrid grupā un nevienam pacientam SA grupā.

Tahikardija

Apkopotos 2. un 3. fāzes pētījumos (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 un MW2010-03-02) 2,7% pacientu radās tahikardija, kurai, iespējams, bija saistība ar NexoBrid lietošanu. Jāapsver arī citi tahikardijas iemesli (piem., vispārējais stāvoklis apdegumu dēļ, sāpīgas procedūras, drudzis un dehidratācija).

Pediatriskā populācija

Drošuma dati par lietošanu pediatriiskā populācijā ir ierobežoti. Šie dati parāda, ka vispārējais drošuma profils bērniem no 4 gadu vecuma un pusaudžiem ir līdzīgs drošuma profilam pieaugušajiem. Šīs zāles nav paredzētas lietošanai pacientiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā, ārstējot dziļus daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma apdegumus ar proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu un kura sagatavošanā izmantota pulvera:gela attiecība 1:5 (0,16 g gramā samaisīta gela), drošuma atradne būtiski neatšķīrās no atradnes pacientiem, kuriem ārstēšanā izmantots proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu un kura sagatavošanā izmantota pulvera:gela attiecība 1:10 (0,09 g 1 gramā samaisīta gela).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāļu preparāti brūču un čūlu ārstēšanai, proteolītiskie enzīmi; ATĶ kods: D03BA03

Darbības mehānisms

Šo zāļu enzīmu maisījums izšķīdina apdeguma brūces kreveli. Nav noteiktas specifiskas sastāvdaļas, kas nodrošina šo iedarbību. Galvenā sastāvdaļa ir ananāsu koka stumbra bromelaīns

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskās izstrādes laikā ar proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu, tika ārstēti kopumā 467 pacienti.

DETECT pētījums (MW2010-03-02) (3.b fāze)

Šis pētījums ir daudzcentru, daudznacionāls, vērtējam maskēts, randomizēts, kontrolēts, trīs grupu pētījums ar mērķi pierādīt ārstēšanas ar šīm zālēm pārākumu salīdzinājumā ar nesējgela (placebo) kontroli un standarta aprūpi (SA) hospitalizētām pieaugušām personām ar dziļiem daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem, kas nosedza >3% no KĶVL, bet kopējais apdeguma brūču laukums nebija lielāks kā 30% no KĶVL. Mērķa brūču KĶVL vidējā procentuālā attiecība bija aptuveni 6%.

Analīzes bija plānots veikt posmos: pirmo analīzi veica akūtās fāzes (no sākuma stāvokļa līdz brīdim, kad pēc pēdējā pacienta pilnīgas brūces slēgšanās ir pagājuši 3 mēneši) beigās, un otro analīzi veica tad, kad pēdējais pacients sasniedza 12 mēnešu kontroles vizīti.

Kopumā randomizēja 175 pētāmās personas (ārstēšanai paredzēto kohorta) attiecībā 3:3:1 (zāles : SA : nesējgels), un ārstēšanu saņēma 169 pētāmās personas. Pacienti SA grupā ārstēšanā saņēma ķirurģisku un/vai neķirurģisku ārstēšanu atbilstoši pētnieka ieskatiem. Vispārējie pētāmo personu demogrāfiskie rādītāji un brūces raksturojums sākuma stāvoklī pētījuma grupās bija līdzīgi. Vecuma diapazons šo zāļu grupā bija no 18 līdz 75 gadiem, SA grupā – no 18 līdz

72 gadiem, un nesējgela grupā – no 18 līdz 70 gadiem. Pētījumā iekļāva sešpadsmit pacientus, kas bija ≥ 65 gadus veci (9,1%). Septiņi (7) (9,3%) pacienti bija šo zāļu grupā, 5 (6,7%) pacienti – SA grupā un 4 (16%) pacienti – nesējgela grupā. Vidējais vecums visās 3 grupās bija 41 gads, un 65%, 79% un 60% personu bija vīrieši attiecīgi zāļu, SA un nesējgela (placebo) grupā. Mērķa brūces (MB) bija apdegumu zona, ko paredzēts ārstēt (kreveles noņemšana) ar NexoBrid, SA vai nesējgelu. Vidējais MB % no KĶVL bija 6,28% pacientiem šo zāļu grupā, 5,91% pacientiem SA grupā un 6,53% pacientiem nesējgela grupā (vidējais MB % pētāmajai personai bija 1,7).

Primārais mērķa kritērijs bija pilnīga (>95%) kreveles noņemšana salīdzinājumā ar nesējgelu. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra laiku līdz pilnīgai kreveles noņemšanai, ķirurģiskā sloga samazināšanos un ar atīrīšanu saistīto asins zudumu salīdzinājumā ar SA. Drošuma mērķa kritēriji, ko analizēja pēc 12 mēnešu novērošanas perioda, bija laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai, ilgtermiņa kosmētiskie un funkcionālie rādītāji, ko noteica, izmantojot Modificēto Vankūveras rētas skalu (*Modified Vancouver Scar Scale – MVSS*).

Krevels pilnīgas noņemšanas sastopamības biežums DETECT pētījumā

	NexoBrid (KN/N)	Nesējgels (KN/N)	p vērtība
Krevels pilnīgas noņemšanas sastopamības biežums	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p < 0,0001

KN=krevels noņemšana

Salīdzinājumā ar SA šīs zāles nozīmīgi samazināja ķirurģiskas krevels noņemšanas (tangenciāla/neliela/fascijas šķelšana/Versajet un/vai dermabrāzijas ekscīzija) nepieciešamību, laiku līdz krevels pilnīgai noņemšanai un faktisko asins zudumu, kas saistīts ar krevels noņemšanu, kā parādīts tālāk. Līdzīga krevels noņemšanas efektivitāte tika konstatēta arī gados vecākā populācijā.

Ķirurģiskas krevels ekscīzijas sastopamības biežums, laiks līdz krevels pilnīgai noņemšanai un asins zudums DETECT pētījumā

	NexoBrid (N=75)	Standarta aprūpe (N=75)	p vērtība
Ķirurģiskas ekscīzijas sastopamības biežums (personu skaits)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Laika mediāna līdz krevels pilnīgai noņemšanai	1,0 diena	3,8 dienas	p < 0,0001
Ar krevels noņemšanu saistītais asins zudums ^a	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1020,3 ml	p < 0,0001

^a Faktiskais asins zudums aprēķināts, izmantojot *McCullough 2004*:

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

EBV (AAT) = tiek pieņemts, ka aprēķinātais asins tilpums ir 70 cm³/kg*ķermeņa masas (kg); (Hb_{before} - Hb_{after}) (Hb_{pirms} - Hb_{pēc}) = Hb izmaiņas krevels noņemšanas procesa laikā; V_{WB} (V_{PA}) = pārlieto pilnasiņu tilpums [ml] krevels noņemšanas procesa laikā; V_{PC} (V_{EM}) = pārlietās eritrocītu masas tilpums [ml] krevels noņemšanas procesa laikā.

Ilgtermiņa dati (12 mēneši)

3. fāzes pētījums (DETECT) ietvēra ilgstošu novērošanas periodu, lai novērtētu kosmētisko rezultātu un funkciju. Pēc 12 mēnešiem veicot rētas novērtēšanu ar Modificēto Vankūveras rētas punktu skaitu (*Modified Vancouver Scar Score – MVSS*), šo zāļu, SA un nesējgela grupā tika iegūti līdzīgi iznākumi – vidējais punktu skaits attiecīgi 3,70, 5,08 un 5,63 punkti. Statistiskā analīze liecināja par ārstēšanas

ar šīm zālēm līdzvērtīgumu (iepriekš definēta līdzvērtīguma robeža 1,9 punkti) salīdzinājumā ar SA ($p < 0,0027$).

Pēc 12 mēnešiem veicot funkcijas un dzīves kvalitātes (*quality of life* – QOL) novērtējumu, visās ārstēšanas grupās tika iegūti līdzīgi rezultāti. Vidējais Apakšējās ekstremitātes funkcijas skalas (*Lower Extremity Functional Scale* – LEFS) punktu skaits bija līdzīgs šo zāļu un SA grupās (un nedaudz zemāks nesējgela grupā). Vidējais QuickDASH punktu skaits bija līdzīgs SA un nesējgela grupās un nedaudz zemāks šo zāļu grupā. Kustību diapazona (*range of motion* – ROM) izvērtējuma rezultāti bija līdzīgi šo zāļu un SA grupās, lielāka pacientu procentuālā attiecība ar normai neatbilstošu ROM punktu skaitu bija nesējgela grupā. Ilgstošas QOL novērtējums, izmantojot EQ-5D VAS (vizuālo analoģu skala) un Apdegumiem specifiskās veselības skalas īso versiju (*Burn Specific Health Scale-Brief* – BSHS-B), bija līdzīgs visās ārstēšanas grupās.

Kardiālais drošums

Kardiālā drošuma apakšpētījumā līdz 150 pacientiem tika veikta EKG, lai novērtētu iespējamo šo zāļu ietekmi uz EKG parametriem. Pētījumā netika konstatēta skaidra šo zāļu ietekme uz sirdsdarbības frekvenci, PR intervālu, QRS ilgumu (sirds depolarizācija) un sirds repolarizāciju (QTc). Netika atklātas jaunas klīniski nozīmīgas morfoloģiskas izmaiņas EKG, kas liecinātu par satraucošu signālu.

Pētījums MW2004-02-11 (3. fāze)

Šis bija randomizēts, daudzcentru, daudznacionāls, atklāts, apstiprinošs 3. fāzes pētījums, kurā izvērtēja šīs zāles salīdzinājumā ar SA hospitalizētiem pacientiem ar dziļiem daļēja ādas biežuma un/vai pilna ādas biežuma termiskiem apdegumiem, kas nosedza 5 līdz 30% no KĶVL, bet kopējais apdeguma brūču laukums nebija lielāks kā 30% KĶVL. Vidējā ārstētā MB zona % no KĶVL bija $5,1 \pm 3,5$ šo zāļu grupā un $5,2 \pm 3,4$ SA grupā.

Standarta aprūpe sastāvēja galvenokārt no ķirurģiskas ekscīzijas un/vai neķirurģiskas attīrīšanas, izmantojot lokālas zāles, kas ierosina kreveles macerāciju un autolīzi, atbilstoši katra pētījuma centra standarta praksei.

Vecuma diapazons šo zāļu terapijas grupā bija no 4,4 līdz 55,7 gadiem. Vecuma diapazons SA grupā bija no 5,1 līdz 55,7 gadiem.

Krevels noņemšanas efektivitāte tika izvērtēta, nosakot procentuālo attiecību brūces laukumam, uz kura saglabājās krevele, kuras noņemšanai bija nepieciešama ekscīzija vai dermabrāzija, kā arī procentuālo attiecību brūcēm, kurām bija nepieciešama šāda ķirurģiska noņemšana. Ietekme uz krevels noņemšanas laiku tika izvērtēta pacientiem ar veiksmīgu krevels noņemšanu (vismaz 90% krevels noņemšana no visām pacienta brūcēm), nosakot laiku kopš traumas un laiku kopš informētās piekrišanas līdz veiksmīgai noņemšanai.

Efektivitātes analīzes primārie mērķa kritēriji bija šādi:

- procentuālā attiecība dziļām daļēja ādas biežuma brūcēm, kurām bija nepieciešama ekscīzija vai dermabrāzija, un
- procentuālā attiecība dziļām daļēja ādas biežuma brūcēm, kurām tika veikta ādas autotransplantācija.

Sekundāro mērķa kritēriju varēja izvērtēt tikai dziļām daļēja ādas biežuma brūcēm bez pilna ādas biežuma bojājuma zonām, jo pilna ādas biežuma apdegumiem vienmēr ir nepieciešama transplantācija.

Turpmāk apkopoti šajā pētījumā iegūtie efektivitātes dati visām kombinētām vecuma grupām, kā arī bērnu un pusaudžu apakšgrupas analīze.

	NexoBrid	SA	p vērtība
Dziļās daļēja ādas biežuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)			
Brūču skaits	106	88	

Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	15,1%	62,5%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % ¹ (vidējais ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija*			
Brūču skaits	106	88	
Brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija, %	17,9%	34,1%	0,0099
Brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija, % (vidējais ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Dziļas daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)			
Brūču skaits	163	170	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	24,5%	70,0%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % ¹ (vidējais ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai (laiks pēc IP**)			
Pacientu skaits ²	70	78	
Dienas līdz pēdējās brūces slēgšanai (vidējais ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Laiks līdz veiksmīgai kreveles noņemšanai			
Pacientu skaits	67	73	
Dienas (vidējais ± SD) pēc traumas	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dienas (vidējais ± SD) pēc piekrišanas	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Pacienti, kuriem netika ziņots par veiksmīgu kreveles noņemšanu	7	8	

¹ Noteikts pirmajā reizē, ja bijusi vairāk nekā viena operācijas reize.

² Visi randomizētie pacienti, kuriem bija pieejami dati par pilnīgu brūces slēgšanos.

*Mērķa kritēriju var izvērtēt tikai dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm bez pilna ādas biezuma bojājuma zonām, jo pilna ādas biezuma apdegumi vienmēr ir nepieciešama transplantācija.

** Informētā piekrišana

Ilgtermiņa dati

Daudzcentru, neintervences, vērtējam maskētā pētījumā (MW2012-01-02) izvērtēja ilgtermiņa rētas veidošanos un dzīves kvalitāti pieaugušajiem un bērniem, kuri piedalījās pētījumā MW2004-11-02. Pētījumā kopumā iekļāva 89 pētāmās personas, tai skaitā 72 pieaugušos (>18) un 17 pediatrikos pacientus. Salīdzinot pētījumā MW2012-01-02 iekļauto pētāmo personu un neiekļauto personu sākotnējos rādītājus, konstatēja, ka iekļautās populācijas rādītāji ir līdzīgi pētījuma MW-2004-11-02 populācijas rādītājiem.

Pēc 2-5 gadiem veicot rētas novērtēšanu ar MVSS, pētījuma grupās tika iegūti līdzīgi iznākumi – vidējais punktu skaits 3,12 un 3,38 punkti attiecīgi šo zāļu un SA grupā (p=0,88).

QOL pieaugušajiem novērtēja ar SF-36 anketu. Dažādo parametru vidējais punktu skaits šo zāļu grupā un SA grupā bija līdzīgs. Vispārējais fiziskās komponentes punktu skaits (attiecīgi 51,1 un 51,3) un vispārējais mentālās komponentes punktu skaits (attiecīgi 51,8 salīdzinājumā ar 49,1) šo zāļu un SA grupā bija līdzīgs.

Pediatrikā populācija

Turpmāk apkopoti pētījumā MW2004-11-02 noteiktie efektivitātes rādītāji, kas iegūti no bērnu un pusaudžu apakšgrupas analīzes. Pieejamie dati ir ierobežoti un šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

	NexoBrid	SA	p-vērtība
Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)			
Brūču skaits	23	22	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	21,7%	68,2%	0,0017
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % ¹ (vidējais ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija*			
Brūču skaits	23	22	
Brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija, %	21,7%	31,8%	0,4447
Brūces laukums, kuram veikta ādas autotransplantācija (vidējais ± SD), %	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Dziļas daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)			
Brūču skaits	29	41	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	20,7%	78%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % ¹ (vidējais ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai (laiks pēc IP**)			
Pacientu skaits ²	14	15	
Dienas līdz pēdējās brūces slēgšanai (vidējais ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Laiks līdz veiksmīgai kreveles noņemšanai			
Pacientu skaits	14	15	
Dienas (vidējais ± SD) pēc traumas	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dienas (vidējais ± SD) pēc piekrišanas	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacienti, kuriem netika ziņots par veiksmīgu kreveles noņemšanu	0	1	

¹ Noteikts pirmajā reizē, ja bijusi vairāk nekā viena operācijas reize.

² Visi randomizētie pacienti, kuriem bija pieejami dati par pilnīgu brūces slēgšanos.

*Mērķa kritēriju var izvērtēt tikai dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm bez pilna ādas biezuma bojājuma zonām, jo pilna ādas biezuma apdegumi vienmēr ir nepieciešama transplantācija.

** Informētā piekrišana

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus šīm zālēm vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ārējās ķermeņa virsmas apdegumu ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

Apkopotie 3. fāzes pētījumi (pētījums MW2010-03-02 un MW2004-02-11)

Brūces slēgšanās datu analīze

DETECT (MW2010-03-02) pētījumā noteiktais vidējais laiks, līdz notika brūces pilnīga slēgšanās, bija 29,35 dienas [SN 19,33] un 27,77 dienas [SN 19,83] attiecīgi zāļu un SA grupās (aprēķinātais

vidējais laiks: 27 dienas šo zāļu grupā salīdzinājumā ar 28 dienām SA grupā). Tika konstatēts NexoBrid grupas līdzvērtīgums (t.i., līdzvērtīguma robeža 7 dienas) salīdzinājumā ar SA grupu ($p=0,0003$).

Brūces slēgšanas datu rezultāti, kas iegūti no abiem apkopotajiem 3. fāzes pētījumiem, apstiprina šo zāļu līdzvērtīgumu salīdzinājumā ar SA, pamatojoties uz 7 dienu līdzvērtīguma robežu. Pamatojoties uz apkopotajiem datiem no DETECT pētījuma un pētījuma MW2004-02-11, laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai bija nedaudz ilgāks šo zāļu grupā salīdzinājumā ar SA grupu, aprēķiniem izmantojot faktiskos datus (vidēji 31,7 dienas šo zāļu grupā salīdzinājumā ar 29,8 dienām SA grupā) vai aprēķiniem izmantojot Kaplāna-Meijera metodi (mediāni 30,0 dienas salīdzinājumā ar 25,0 dienām). Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai bija mazāk nekā 7 dienas ilgāks šo zāļu grupā salīdzinājumā ar SA grupu (līdzvērtīguma $p=0,0006$).

Nopietni nevēlami notikumi

3. fāzes pētījumu (pētījums MW2010-03-02 un MW2004-02-11) apkopotajā analīzē tika konstatēts, ka to pacientu procentuālā attiecība, kuriem radās nopietni nevēlami notikumi ārstēšanas laikā (NNAL), bija līdzīga (<2% atšķirība) šo zāļu grupā (8,5%; 15/177) un SA grupā (6,7%; 10/149).

Par nopietniem NNAL visbiežāk ziņoja sistēmu orgānu klasifikācijas grupā „Infekcijas un infestācijas” gan šo zāļu grupā (2,8%), gan SA grupā (2,7%).

Tikai 2 notikumi radās vairāk nekā 1 pacientam (sepse izveidojās 3 pacientiem šo zāļu grupā un 1 pacientam SA grupā, bakteriāla brūces infekcija radās 2 pacientiem šo zāļu grupā, un brūces infekcija radās vienam pacientam SA grupā).

Ar sepsi un bakterēmiju saistīti nevēlami notikumi (nopietni un nebūtiski) radās ar līdzīgu sastopamības biežumu šo zāļu un SA grupā: 2,8% šo zāļu grupā un 2% SA grupā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pētījumā MW2008-09-03 un pētījumā MW2010-03-02 (DETECT) iekļauto NexoBrid grupas pacientu apakškopai tika veiktas izpētes farmakokinētiskās analīzes, izmantojot identisku bioanalītisko metodi. Analizēja datus par NexoBrid koncentrāciju serumā salīdzinājumā ar laiku un ārstēšanas izmantošanas reižu skaitu.

Pēc lokālas šo zāļu lietošanas visiem pacientiem konstatēja sistēmisku iedarbību serumā. Kopumā šķiet, ka tās strauji uzsūcas ar mediāno T_{max} vērtību 4,0 stundas (ārstēšanas uzklāšanas ilgums). NexoBrid iedarbību ar kvantificējamu koncentrāciju serumā konstatēja laika periodā līdz 48 stundām pēc devas lietošanas. Vairumam pacientu kvantificējamu koncentrāciju pēc 72 stundām nekonstatēja, ja šādu analīzi veica.

Iedarbības rezultāti no pētījumiem MW2008-09-03 un MW2010-03-02 ir attēloti turpmākajā tabulā. Ne visiem pacientiem tika iegūtas vērtības pēc 4 stundām, tāpēc dažiem pacientiem AUC_{last} vērtības atspoguļo tikai 4 iedarbības stundas salīdzinājumā ar 48 iedarbības stundām citiem pacientiem. Abos FK pētījumos tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp seruma C_{max} un AUC_{0-4} vērtībām attiecībā pret devu vai KĶVL %, liecinot par iedarbības palielināšanos atkarībā no devas/ārstēšanas laukuma. Ar šīm zālēm ārstētās brūces dziļumam bija niecīga ietekme uz sistēmisko iedarbību.

Visiem pacientiem noteiktais FK parametru* kopsavilkums pētījumā MW2008-09-03 un MW2010-03-02

Pētījuma ID	N	T_{max} Mediāna (diapazons) (h)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/deva$ (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/deva$ (h*ng/ml/g)	AUC_{last} (h*ng/ml)	$AUC_{last}/deva$ (h*ng/ml/g)
Pētījums 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

Pētījuma ID	N	T _{max} Mediāna (diapazons) (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /deva (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /deva (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{last} /deva (h*ng/ml/g)
Pētījums MW2008-09-03								
Pētījums 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

*Par vērtībām ziņots kā vidējo vērtību ± SN, izņēmums ir T_{max}, kuram ziņotā vērtība ir mediāna (min.-maks.)

AUC_{last}= laukums zem līknes līdz pēdējam nosakāmajam laika punktam, AUC₀₋₄= laukums zem koncentrācijas-laika līknes no 0. laika punkta līdz 4 stundu laika punktam, C_{max}= maksimālā noteiktā koncentrācija, T_{max}= laiks, kurā noteikta maksimālā koncentrācija

Izkliede

Atbilstoši literatūras datiem plazmā aptuveni 50% bromelaīna saistās ar cilvēka plazmas antiproteināzēm α₂-makroglobulīnu un α₁-antihimotripsīnu.

Eliminācija

Vidējās eliminācijas pusperioda vērtības ir diapazonā no 12 līdz 17 stundām, tas liecina, ka šo zāļu klātbūtne serumā samazinās 72 stundas pēc ārstēšanas.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētikas rādītāji un absorbcijas apjoms bērniem nav pētīts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Šīs zāles neizraisīja būtisku kairinājumu, uzklājot nebojātai pundurcūku ādai, bet tās izraisīja smagu kairinājumu un sāpes, uzklājot bojātai (nobražtai) ādai.

Veicot vienreizēju no NexoBrid pulvera pagatavota šķīduma intravenozu infūziju pundurcūkām, tika novērota laba panesamība līdz devām 12 mg/kg (*sasniedzot plazmas koncentrāciju, kas 2,5 reizes pārsniedza cilvēka plazmas koncentrāciju pēc klīniski ieteicamās devas uzklāšanas 15% KĶVL*), bet lielākas devas bija acīmredzami toksiskas, izraisot asinsizplūdumus dažādos audos. Veicot atkārtotas intravenozas injekcijas pundurcūkām līdz devām 12 mg/kg katru trešo dienu, pēc pirmajām trīs injekcijām novēroja labu panesamību, bet pēc atlikušajām trīs injekcijām novēroja smagas toksicitātes klīniskās pazīmes (piem., asinsizplūdumus vairākos orgānos). Šo iedarbību novēroja arī pēc 2 nedēļu atveseļošanās perioda.

Embrija-augļa attīstības pētījumos žurkām un trušiem pēc intravenozas šo zāļu ievadīšanas nenovēroja netiešas vai tiešas toksicitātes pazīmes embrijiem/augļiem, kas attīstījās. Tomēr mātes devu līmenis bija ievērojami zemāks nekā maksimālais līmenis, par ko ziņots klīniskajos pētījumos (10-500 reizes zemāks nekā cilvēka AUC, 3-50 reizes zemāks nekā cilvēka C_{max}). Tā kā šīm zālēm novēroja sliktu panesamību dzīvnieku vecākiem, šie pētījumi netiek uzskatīti par būtiskiem, novērtējot risku cilvēkam. NexoBrid netika konstatēta genotoksiska iedarbība, veicot standarta *in vitro* un *in vivo* pētījumu komplektu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Amonija sulfāts
Etiķskābe

Gels

Karbomērs 980
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija hidroksīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa un, ņemot vērā to, ka zāļu enzīmu aktivitāte pēc sajaukšanas pakāpeniski samazinās, sagatavotās zāles jāizmanto tūlīt pēc sagatavošanas (15 minūšu laikā).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

Uzglabāt vertikālā stāvoklī, lai gels atrastos pudeles dibenā, un oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasadēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 g pulveris flakonā (II klases stikls), kas noslēgts ar brombutilgumijas aizbāzni un pārklāts ar alumīnija vāciņu, un 50 g gels pudelē (borosilikāta, I klases stikls), kas noslēgta ar polipropilēna uzskrūvējamu vāciņu (drošs pret pirmo atvēršanu).

Iepakojums satur 1 flakonu ar pulveri un 1 pudeli ar gelu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ir saņemti ziņojumi par saskari ar bromelaīnu darba laikā, kas izraisījuši sensibilizāciju. Sensibilizācija, iespējams, veidojusies, ieelpojot bromelaīna pulveri. Alerģiskas reakcijas pret bromelaīnu ietver anafilaktiskas reakcijas un citas ātrā tipa reakcijas ar šādām izpausmēm: bronhospazmas, angioneirotiskā tūska, nātrene un gļotādas un kuņģa-zarnu trakta reakcijas. Sajaucot šo zāļu pulveri ar gelu, jāievēro atbilstoši darba noteikumi, tai skaitā jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska (skatīt 4.4. apakšpunktā). Pulveri nedrīkst ieelpot, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Jāizvairās no nejaušas saskares ar acīm. Ja notiek saskare ar acīm, skartās acis jāskalo ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes. Ja notiek saskare ar ādu, šīs zāles jānoskalo ar ūdeni.

Gela sagatavošana (pulvera un gela sajaukšana)

- Pulveris un gels ir sterili. Sajaucot pulveri ar gelu, jāizmanto aseptiska tehnika.
- Pulvera flakons jāatver, uzmanīgi noplēšot alumīnija vāciņu un noņemot gumijas aizbāzni.

- Atverot gela pudeli, jāpārlicinās, ka drošības aizdares gredzens nav atdalīts no pudeles vāciņa. Ja drošības aizdares gredzens jau ir atdalīts no vāciņa pirms atvēršanas, gela pudele jāizmet un jāizmanto cita, jauna gela pudele.
- Pēc tam pulveri pārliet atbilstošajā gela pudelē.
- Pulveris rūpīgi jāsamaisa ar gelu, līdz veidojas viendabīgs gaiši dzeltenbrūns līdz gaiši brūns maisījums. Tam parasti nepieciešamas (pulvera un gela sajaukšanai) 1 līdz 2 minūtes.
- Gels jāgatavo pie pacienta gultas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/803/002

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. 18. decembrī
 Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. 12. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Izraēla

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādīta Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms zāļu ieviešanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašnieks, RAĪ, saskaņo informatīvās programmas saturu un formātu ar valsts kompetento iestādi. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, ka ieviešanas laikā visi veselības aprūpes speciālisti specializētos apdegumu centros, kuriem ir paredzēts lietot un/vai nozīmēt NexoBrid, saņem īpašu apmācību un tiek nodrošināti ar informatīvo paketi.

RAĪ ir jāveic kontrolētu NexoBrid izplatīšanu, lai panāktu, ka līdzeklis nav pieejams lietošanai centrā līdz vismaz viens centra ķirurgs ir saņēmis oficiālu apmācību NexoBrid lietošanā. Tas ir jānodrošina papildus izglītojošajam materiālam, kas jāsaņem visiem potenciālajiem lietotājiem.

Informatīvajai paketei jāsaturs sekojošo:

- Zāļu apraksts un Informācija lietotājam;
- veselības aprūpes speciālista informatīvā pakete.

Veselības aprūpes speciālista informatīvajai paketē jāsniedz ārstniecības norādījumi soli-pa-solim, un jāiekļauj šādus galvenos punktus:

pirms NexoBrid nozīmēšanas:

- kopējā apstrādājamā laukuma ierobežojums, kas nevar būt lielāks par 15% KĶVL;
- alerģiskas reakcijas un krusteniskās reaktivitātes risks un kontrindikācija pacientiem, kam ir alerģija pret ananāsu un papaīnu vai iepriekšēju šī līdzekļa uzklāšanu;
- paaugstināta mirstības iespēja pacientiem ar kardiopulmonālām slimībām;

pirms NexoBrid uzklāšanas:

- nepieciešamība veikt sāpju mazināšanas pasākumus;
- nepieciešamība veikt brūces tīrīšanu un sagatavošanu pirms līdzekļa lietošanas
 - pirms NexoBrid lietošanas uz divām stundām uzliek pārsēju, kas samērcēts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā;
 - apkārtējo ādas laukumu aizsardzība;
- NexoBrid sagatavošanas metode un tā uzklāšana uz brūces laukuma;

pēc NexoBrid uzklāšanas:

- NexoBrid un izšķīdušās kreveles noņemšana;
- brūces novērtēšana un brīdinājums par jebkādas atkārtotas lietošanas aizliegšanu;
- brūces aprūpe pēc ārstēšanas ar NexoBrid;
 - uz divām stundām uzliek pārsēju, kas samērcēts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā;
 - transplantācijas procedūras jāveic pēc iespējas drīzāk pēc attīrīšanas;
- fakts, ka Nexobrid var izraisīt alerģisku reakciju, pastiprinātu asiņošanu un smagu lokālu kairinājumu un ka pacientus jāuzrauga, lai atklātu šīs pazīmes un simptomus;
- fakts, ka pacientus jāuzrauga, lai atklātu brūces apvidus pazīmes un simptomus un sistēmiskas infekcijas.

- **SAISTĪBAS VEIKT PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS**

RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Paredzētais beigu datums
RAĪ jāveic pētījums par enzimatisko attīrīšanu pacientiem (bērniem un pieaugušajiem) ar apdegumiem: aprūpes standartu salīdzinājums (protokols MW2010-03-02), balstīts uz <i>CHMP</i> apstiprinātu protokolu.	30/06/2022

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NexoBrid 2 g pulveris un gels gela pagatavošanai
proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu (*concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain*)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 2 g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu, kas pēc samaisīšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu (vai 2 g/22 g gela).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulvera palīgvielas: etiķskābe, amonija sulfāts.
Gela palīgvielas: karbomērs 980, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un gels gela pagatavošanai

1 flakons ar 2 g pulvera

1 pudele ar 20 g gela

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms uzklāšanas pulveris un gels jāsamaisa.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietošanai uz ādas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt vertikāli (stāvus).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/12/803/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

NexoBrid pulveris (flakons)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NexoBrid 2 g pulveris gela pagatavošanai
proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens flakons satur 2 g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu, kas pēc samaisīšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu (vai 2 g/22 g gela).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: etiķskābe, amonija sulfāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris gela pagatavošanai
2 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms uzklāšanas pulveris un gels jāsamaisa.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietošanai uz ādas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/12/803/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Gels NexoBrid pulverim

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gels NexoBrid 2 g

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu: pēc samaisīšanas 0,09 g/g (vai 2 g/22 g gela).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: karbomērs 980, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Gels

20 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms uzklāšanas pulveris un gels jāsamaisa.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietošanai uz ādas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt vertikāli (stāvus).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/12/803/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NexoBrid 5 g pulveris un gels gela pagatavošanai
proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu (*concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain*)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 5 g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu, kas pēc samaisīšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu (vai 5 g/55 g gela).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulvera palīgvielas: etiķskābe, amonija sulfāts.
Gela palīgvielas: karbomērs 980, bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un gels gela pagatavošanai

1 flakons ar 5 g pulvera
1 pudele ar 50 g gela

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms uzklāšanas pulveris un gels jāsamaisa.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietošanai uz ādas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt vertikāli (stāvus).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/12/803/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

NexoBrid pulveris (flakons)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NexoBrid 5 g pulveris gela pagatavošanai
proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens flakons satur 5 g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu, kas pēc samaisīšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu (vai 5 g/55 g gela).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: etiķskābe, amonija sulfāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris gela pagatavošanai
5 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms uzklāšanas pulveris un gels jāsamaisa.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietošanai uz ādas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/12/803/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Gels NexoBrid pulverim

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gels NexoBrid 5 g

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu: pēc samaisīšanas 0,09 g/g (vai 5 g/55 g gela).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: karbomērs 980, bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Gels

50 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms uzklāšanas pulveris un gels jāsamaisa.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietošanai uz ādas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt vertikāli (stāvus).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/12/803/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

NexoBrid 2 g pulveris un gels gela pagatavošanai proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu (concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir NexoBrid un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms NexoBrid lietošanas
3. Kā lietot NexoBrid
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NexoBrid
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir NexoBrid un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir NexoBrid

NexoBrid satur enzīmu maisījumu, ko sauc par „proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu”, kas ir izgatavots no ananāsu auga stumbra ekstrakta.

Kādam nolūkam NexoBrid lieto

NexoBrid lieto pieaugušiem pacientiem, lai atdalītu apdegumu audus no dziļām vai daļēji dziļām ādas apdegumu brūcēm.

NexoBrid lietošana var samazināt apdegušo audu ķirurģiskas izņemšanas un/vai ādas transplantācijas nepieciešamību vai apjomu.

2. Kas jāzina pirms NexoBrid lietošanas

NexoBrid nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bromelaīnu;
- ja Jums ir alerģija pret ananāsiem;
- ja Jums ir alerģija pret papaīnu;
- ja Jums ir alerģija pret kādu citu (6. sadaļā minēto) pulvera vai gela sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms NexoBrid lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir sirds slimība;
- Jums ir diabēts;
- Jums ir aktīva peptiska kuņģa čūla;
- Jums ir asinsvadu slimība (ar asinsvadu nosprostošanos);
- Jums ir implanti vai kardiostimulators, vai asinsvada šunts;
- Jums ir asinsreces traucējumi vai Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles;

- Jūsu brūce(-es) ir saskārusies(-šās) ar ķīmiskiem līdzekļiem vai citām bīstamām vielām;
- Jums ir plaušu slimība;
- Jūsu plaušas ir bojātas vai varētu būt bojātas, ieelpojot dūmus;
- Jums ir alerģija pret lateksu, bišu indi vai olīvkoka putekšņiem. Šādā gadījumā Jums var būt alerģiskas reakcijas arī pret NexoBrid.

Alerģiskas reakcijas var izraisīt, piemēram, apgrūtinātu elpošanu, ādas pietūkumu, nātreni, citas ādas reakcijas, ādas apsārtumu, pazeminātu asinsspiedienu, paātrinātu sirdsdarbību un diskomforta sajūtu vēderā vai šādu reakciju kombināciju. Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm vai simptomiem, nekavējoties par to pastāstiet ārstam vai aprūpētājam.

Alerģiskas reakcijas var būt smagas, un tām var būt nepieciešama medikamentoza ārstēšana.

Ja notiek saskare ar ādu, noskalojiet NexoBrid ar ūdeni. Tas nepieciešams, lai samazinātu iespējamību, ka Jums attīstīsies alerģiska reakcija pret NexoBrid.

NexoBrid lietošana apdeguma audu noņemšanai var izraisīt drudzi, brūces iekaisumu vai brūces infekciju un, iespējams, vispārēju infekciju. Jūs var regulāri pārbaudīt, vai Jums neveidojas šīs komplikācijas. Jums var nozīmēt zāles infekciju profilaksei vai ārstēšanai.

NexoBrid var samazināt asins recēšanas spēju, kas palielina asiņošanas risku. NexoBrid jālieto piesardzīgi, ja Jūs lietojat zāles, kas samazina asins recēšanas spēju (tā sauktos asins šķidrīnātājus), vai ja Jums ir vispārēja tendence asiņot, kuņģa čūla, asins saindēšanās vai cits stāvoklis, kas Jums var izraisīt asiņošanu. Pēc ārstēšanas ar NexoBrid ārsts var pārbaudīt Jūsu asins recēšanu.

Jāizvairās no tiešas NexoBrid saskares ar acīm. Ja NexoBrid nokļūst acīs, skalojiet tās ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes.

Lai novērstu brūces sadzīšanas problēmas, ārstētais apdegums pēc iespējas ātrāk tiek pārklāts ar pagaidu vai pastāvīgu ādas aizstājēju vai pārsēju.

NexoBrid nedrīkst lietot ķīmisko apdegumu brūcēm, elektrības izraisītiem apdegumiem, pēdu apdegumiem diabēta pacientiem un pacientiem ar okluzīvu asinsvadu slimību, kontaminētām brūcēm un brūcēm, kurās NexoBrid var nokļūt saskarē ar svešķermeņiem (piemēram, implantāti, elektrokardiostimulatori un šunti) vai lielajiem asinsvadiem, acīm vai citiem svarīgiem orgāniem.

Bērni un pusaudži

NexoBrid nav paredzēts lietošanai pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un NexoBrid

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Izrakstot citas zāles, kas ietekmē asins recēšanu, ārsts rīkosies piesardzīgi un novēros, vai neparādās samazinātas asins recēšanas pazīmes vai asiņošana, jo NexoBrid var samazināt asins recēšanu.

NexoBrid var būt šāda iedarbība:

pastiprina atsevišķu zāļu, kuras inaktīvā formā, ko sauc par CYP2C8 un CYP2C9, iedarbību. Tas ir tādēļ, ka NexoBrid var absorbēt no apdeguma brūces asins plūsmā.

Šādu zāļu piemēri:

- amiodarons (izmanto atsevišķu neregulāras sirdsdarbības formu ārstēšanai);
- amodiakvīns un hlorokvīns (izmanto malārijas un dažu iekaisuma formu ārstēšanai);
- fluvastatīns (izmanto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai);
- pioglitazons, rosiglitazons, repaglinīds, tolbutamīds un glipizīds (izmanto diabēta ārstēšanai);
- paklitaksels un sorafenibs (izmanto vēža ārstēšanai);
- torasemīds (izmanto, lai palielinātu urīna izdalīšanos);
- ibuprofēns (izmanto drudža, sāpju un dažu iekaisuma formu ārstēšanai);
- losartāns (izmanto augsta asinsspiediena ārstēšanai),
- celekoksibs (izmanto dažu iekaisuma formu ārstēšanai),
- varfarīns (izmanto asins recēšanas samazināšanai), un

- fenitoīns (izmanto epilepsijas ārstēšanai).
- pastiprina reakciju pret vēža zālēm fluoruracilu un vinkristīnu;
- izraisa nevēlamu asinsspiediena pazemināšanos, ja ārstēšanā lietojat zāles, ko sauc par AKE inhibitoriem; tos izmanto augsta asinsspiediena un citu stāvokļu ārstēšanai;
- pastiprina miegainību, ja lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas rada miegainību. Šīs zāles iekļauj, piemēram, miega zāles, tā sauktos trankvilizatorus, dažas pretsāpju zāles un antidepresantus;
- sudraba sulfadiazīna vai povidona joda klātbūtne brūcē var samazināt šo zāļu efektivitāti.

Ja neesat pārliecināts, vai lietojat kādu no iepriekš minētajām zālēm, pirms NexoBrid lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

NexoBrid nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Piesardzības nolūkos Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti vismaz 4 dienas pēc NexoBrid lietošanas.

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot NexoBrid

NexoBrid ir paredzēts lietošanai tikai speciālistiem apdegumu klīnikās. To sagatavo tieši pirms lietošanas un to uzklāj ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists.

2 g NexoBrid pulvera, kas sajaukts ar 20 g gela, no 1,5 līdz 3 milimetriem biezā slānī uzklāj apdeguma brūces laukumam, kas atbilst 1 procentam no pieauguša pacienta ķermeņa virsmas.

Tas jāatstāj uz 4 stundām un pēc tam jānoņem. Otra un turpmākas uzklāšanas nav ieteicamas.

- NexoBrid vienā reizē nedrīkst uzklāt vairāk kā 15% (vienai astotajai daļai) no kopējā ķermeņa virsmas laukuma.

Norādījumus par NexoBrid gela sagatavošanu skatiet šīs instrukcijas beigās medicīniskās vai veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā sadaļā.

Pirms uzklāšanas apdeguma brūcei NexoBrid pulveri sajauc ar gelu. Tas jāizmanto 15 minūšu laikā pēc sajaukšanas.

- NexoBrid uzklāj uz tīras un mitras brūces, no kuras noņemti pūšļi.
- Pirms NexoBrid uzklāšanas no brūces rajona noņem citas zāles (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods).
- Pirms NexoBrid lietošanas uz 2 stundām uzliek pārsēju, kas samērcēts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas un pirms noņemšanas Jums nozīmēs atbilstošas zāles sāpju profilaksei un terapijai.
- Pēc tam, kad no brūces ir noņemts NexoBrid un atmirušie audi, vēl uz 2 stundām uzklāj pārsēju, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Flakons ar pulveri, gela pudele un sagatavotais sajauktais gels paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Ja esat lietojis pārāk daudz NexoBrid

Ja uz brūces ir uzklāts pārāk daudz NexoBrid gela, lieko gelu var noslaucīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Var veidoties alerģiskas reakcijas pret NexoBrid, un tās var izraisīt, piemēram, apgrūtinātu elpošanu, ādas pietūkumu, nātreni, ādas apsārtumu, pazeminātu asinsspiedienu, paātrinātu sirdsdarbību un sliktu dūšu/vemšanu/krampjus vēderā vai šādu reakciju kombināciju. Ja novērojat kādu no šiem simptomiem vai pazīmēm, nekavējoties par to pastāstiet ārstam vai aprūpētājam.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Drudzis

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Sāpes (arī tad, ja tiek izmantotas zāles apdeguma audu noņemšanas izraisīto sāpju profilaksei vai mazināšanai)
- Apdeguma brūces infekcija
- Brūces komplikācijas, tajā skaitā brūces atvēršanās, brūces izžūšana, sadalīšanās, ādas transplantātu nespēja atbilstoši sadzīt

Nebūtiskas alerģiskas reakcijas, piemēram izsitumi

- Ātra sirdsdarbība

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Nopietnas alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilakse

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt NexoBrid

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot NexoBrid pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona, pudeles un kastītes marķējuma pēc „Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

NexoBrid jāuzglabā vertikālā stāvoklī, lai gels atrastos pudeles dibenā, un oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nesasadēt.

NexoBrid jāizlieto 15 minūšu laikā pēc pulvera un gela sajaukšanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko NexoBrid satur

- Aktīvā viela (pulverī flakonā) ir proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu: viens flakons satur 2 g, kas pēc sajaukšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - o pulverī: amonija sulfāts un etiķskābe un
 - o gelā: karbomērs 980, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

NexoBrid ārējais izskats un iepakojums

Zāles tiek piegādātas kā pulveris un gels gela pagatavošanai (pulveris flakonā (2 g) un gels pudelē (20 g)), viens iepakojums (iekājumā ir viens flakons ar pulveri un viena pudele ar gelu).

Pulveris ir pelēkbaltā līdz gaiši dzeltenbrūnā krāsā, un gels ir caurspīdīgs un bezkrāsains.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sagatavošana un lietošana

No mikrobioloģiskā viedokļa un, ņemot vērā to, ka zāļu enzīmu aktivitāte pēc sajaukšanas pakāpeniski samazinās, sagatavotās zāles jāizmanto tūlīt pēc sagatavošanas (15 minūšu laikā).

NexoBrid jāuzklāj uz tīras, keratīnu nesaturošas (noņemti pūšļi) un mitras brūces.

Pirms NexoBrid uzklāšanas no brūces jānotīra lokāli uzklātas zāles (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) un brūce jāiztīra.

Pacienta un brūces sagatavošana

- Ar NexoBrid ārstētais brūces laukums nedrīkst būt lielāks nekā 15% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL).

- Brūces attīrīšana ar enzīmu līdzekļiem ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija.
- Veicot plašu pārsēju maiņu, jāveic sāpju mazināšanas pasākumi atbilstoši standarta praksei; tie jāuzsāk vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas.
- Rūpīgi jāiztīra brūce un jānoņem virspusējais keratīna slānis vai pūšļi no brūces virsmas, jo keratīns izolē kreveli no tiešas saskares ar NexoBrid un aizkavē kreveles atdalīšanu.
- Uz 2 stundām jāuzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Pirms NexoBrid uzklāšanas jānoņem visi lokāli izmantotie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var samazināt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.
- Jānorobežo laukums, no kura vēlaties noņemt kreveli, ar norobežojošu, adhezīvu sterilu parafīna ziedi, uzklājot to dažus centimetrus tālāk par ārstējamo zonu (izmantojot uzklāšanas instrumentu). Parafīna slānis nedrīkst saskarties ar ārstējamo zonu, lai nepieļautu kreveles pārklāšanu un, līdz ar to, kreveles izolēšanu no tiešas saskares ar NexoBrid. Lai nepieļautu iespējamu jēlas ādas nejaušu saskari ar NexoBrid un iespējamu brūces asiņošanu, akūtas brūces zonas, piemēram, plīsumi vai eskarotomijas incīzijas jāaizsargā ar sterilu taukainas ziedes slāni vai taukainu pārsienamo materiālu (piem., vazelīna marli).
- Uz apdeguma brūces jāuzsmidzina sterils, izotonisks 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums. Brūcei uzklāšanas procedūras laikā jābūt mitrai.

NexoBrid gela sagatavošana (pulvera un gela sajaukšana)

- NexoBrid pulveris un gels ir sterili. Sajaucot NexoBrid pulveri ar gelu, jāizmanto aseptiska tehnika. Pulveri nedrīkst ieelpot. Jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska.
- NexoBrid pulvera flakons jāatver, uzmanīgi noplēšot alumīnija vāciņu un noņemot gumijas aizbāzni.
- Atverot gela pudeli, jāpārlicinās, ka drošības aizdares gredzens nav atdalīts no pudeles vāciņa. Ja drošības aizdares gredzens jau ir atdalīts no vāciņa pirms atvēršanas, gela pudele jāizmet un jāizmanto cita, jauna gela pudele.
- Pēc tam NexoBrid pulveris tiek pārlikts atbilstošajā gela pudelē.
- NexoBrid pulveris rūpīgi jāsamaisa ar gelu, līdz veidojas viendabīgs gaiši dzeltenbrūns līdz gaiši brūns maisījums. Tam parasti nepieciešamas (NexoBrid pulvera un gela sajaukšanai) 1 līdz 2 minūtes.
- NexoBrid gels jāgatavo pie pacienta gultas.

NexoBrid uzklāšana

- Samitriniet ārstēšanai paredzēto zonu, izsmidzinot sterilu fizioloģisko šķīdumu uz zonas, kuras robežas ir iezīmētas ar taukainas ziedes adhezīvu norobežojumu.
- NexoBrid lokāli jāuzklāj uz apdeguma brūces 1,5 līdz 3 milimetru biezā slānī 15 minūšu laikā pēc sajaukšanas.
- Pēc tam brūce jāpārklāj ar sterilu, noslēdzošu plēves pārsēju, kas pielīp sterilajam, adhezīvajam norobežojošajam materiālam, kas uzklāts atbilstoši iepriekš minētajiem norādījumiem (skatīt *Pacienta un brūces sagatavošana*). NexoBrid gelam jāaizpilda viss noslēdzošais pārsējs, īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai zem šī noslēdzošā pārsēja nebūtu gaisa. Viegli uzspiežot noslēdzošajam pārsējam vietā, kur tas saskaras ar adhezīvu norobežojumu, tiks nodrošināta noslēdzošās plēvītes un norobežojuma salīšana un pilnīga ārstēšanas zonas pārklāšana ar NexoBrid.
- Pārsietā brūce jāpārklāj ar brīvu, biezu un mīkstu pārsēju, ko nofiksē ar saiti.
- Pārsējs jāatstāj vietā 4 stundas.

NexoBrid noņemšana

- NexoBrid noņemšana ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija. Vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas profilaktiski jānozīmē atbilstošas pretsāpju zāles.
- Pēc 4 stundu NexoBrid terapijas jānoņem noslēdzošais pārsējs, izmantojot aseptisku tehniku.
- Adhezīvais norobežojums jānoņem, izmantojot sterilu instrumentu ar trulām malām (piem., mēles depresoru).

- No brūces jānoņem izšķīdusī krevele, noslaukot to ar sterilu instrumentu ar trulām malām.
- Vispirms brūce rūpīgi jānoslauka ar lielu, sterilu, sausu marli vai salveti, pēc tam – ar sterilu marli vai salveti, kas samērcēta sterilā, izotoniskā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā. Ārstējamā zona jāpaberzē, kamēr parādās rozā virsma ar asiņojošiem punktiem vai bālgani audi. Vietās, kur joprojām būs saglabājusies krevele, berzēšana nenotiks neizšķīdušo, pielipušo kreveli.
- Vēl uz 2 stundām jāuzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.

Brūces aprūpe pēc attīrīšanas

- Attīrītā zona nekavējoties jāpārklāj ar pagaidu vai pastāvīgiem ādas aizstājējiem vai pārsējiem, lai nepieļautu izžūšanu un/vai pseidokrevelas, un/vai infekcijas veidošanos.
- Pirms pagaidu vai pastāvīgā ādas aizstājēja uzklāšanas tikko enzimatiski attīrītajai zonai jāuzklāj samitrināts mitrais-sausais pārsējs.
- Pirms transplantāta vai primārā pārsēja uzklāšanas attīrītā pamatne jānotīra un jāatsvaidzina, piem., to noslaukot vai noberžot, lai pārsējs varētu pielipt.
- Brūcēm, kurām ir pilna ādas biezuma un dziļu apdegumu zonas, pēc attīrīšanas ar NexoBrid pēc iespējas ātrāk jāveic ādas autotransplantācija. Rūpīgi jāapsver iespēja uzklāt pastāvīgo ādas aizstājēju (piem., ādas autotransplantātu) uz dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm neilgi pēc attīrīšanas ar NexoBrid.

Ieteikumi drošam darbam

Katru NexoBrid flakonu, gelu vai sagatavotu gelu drīkst lietot tikai vienam pacientam.

Ir saņemti ziņojumi par saskari ar bromelaīnu darba laikā, kas izraisījuši sensibilizāciju. Sensibilizācija, iespējams, veidojusies, ieelpojot bromelaīna pulveri. Alerģiskas reakcijas pret bromelaīnu ietver anafilaktiskas reakcijas un citas ātrā tipa reakcijas ar šādām izpausmēm: bronhospazmas, angioneirotiskā tūska, nātrene un gļotādas un kuņģa-zarnu trakta reakcijas. Sajaucot NexoBrid pulveri ar gelu, jāievēro atbilstoši darba noteikumi, tai skaitā jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska. Pulveri nedrīkst ieelpot.

Izvairieties no nejaušas saskares ar acīm. Ja notiek saskare ar acīm, skalojiet skartās acis ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes. Ja notiek saskare ar ādu, noskalojiet NexoBrid ar ūdeni.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

NexoBrid 5 g pulveris un gels gela pagatavošanai proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu (concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir NexoBrid un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms NexoBrid lietošanas
3. Kā lietot NexoBrid
4. Iespējamās blakusparādības
6. Kā uzglabāt NexoBrid
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir NexoBrid un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir NexoBrid

NexoBrid satur enzīmu maisījumu, ko sauc par „proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu”, kas ir izgatavots no ananāsu auga stumbra ekstrakta.

Kādam nolūkam NexoBrid lieto

NexoBrid lieto pieaugušiem pacientiem, lai atdalītu apdegumu audus no dziļām vai daļēji dziļām ādas apdegumu brūcēm.

NexoBrid lietošana var samazināt apdegušo audu ķirurģiskas izņemšanas un/vai ādas transplantācijas nepieciešamību vai apjomu.

2. Kas jāzina pirms NexoBrid lietošanas

NexoBrid nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bromelaīnu;
- ja Jums ir alerģija pret ananāsiem;
- ja Jums ir alerģija pret papaīnu;
- ja Jums ir alerģija pret kādu citu (6. sadaļā minēto) pulvera vai gela sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms NexoBrid lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir sirds slimība;
- Jums ir diabēts;
- Jums ir aktīva peptiska kuņģa čūla;
- Jums ir asinsvadu slimība (ar asinsvadu nosprostošanos);
- Jums ir implanti vai kardiostimulators, vai asinsvada šunts;
- Jums ir asinsreces traucējumi vai Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles;

- Jūsu brūce(-es) ir saskārusies(-šās) ar ķīmiskiem līdzekļiem vai citām bīstamām vielām;
- Jums ir plaušu slimība;
- Jūsu plaušas ir bojātas vai varētu būt bojātas, ieelpojot dūmus;
- Jums ir alerģija pret lateksu, bišu indi vai olīvkoka putekšņiem. Šādā gadījumā Jums var būt alerģiskas reakcijas arī pret NexoBrid.

Alerģiskas reakcijas var izraisīt, piemēram, apgrūtinātu elpošanu, ādas pietūkumu, nātreni, citas ādas reakcijas, ādas apsārtumu, pazeminātu asinsspiedienu, paātrinātu sirdsdarbību un diskomforta sajūtu vēderā vai šādu reakciju kombināciju. Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm vai simptomiem, nekavējoties par to pastāstiet ārstam vai aprūpētājam.

Alerģiskas reakcijas var būt smagas, un tām var būt nepieciešama medikamentoza ārstēšana.

Ja notiek saskare ar ādu, noskalojiet NexoBrid ar ūdeni. Tas nepieciešams, lai samazinātu iespējamību, ka Jums attīstīsies alerģiska reakcija pret NexoBrid.

NexoBrid lietošana apdeguma audu noņemšanai var izraisīt drudzi, brūces iekaisumu vai brūces infekciju un, iespējams, vispārēju infekciju. Jūs var regulāri pārbaudīt, vai Jums neveidojas šīs komplikācijas. Jums var nozīmēt zāles infekciju profilaksei vai ārstēšanai.

NexoBrid var samazināt asins recēšanas spēju, kas palielina asiņošanas risku. NexoBrid jālieto piesardzīgi, ja Jūs lietojat zāles, kas samazina asins recēšanas spēju (tā sauktos asins šķidrīnātājus), vai ja Jums ir vispārēja tendence asiņot, kuņģa čūla, asins saindēšanās vai cits stāvoklis, kas Jums var izraisīt asiņošanu. Pēc ārstēšanas ar NexoBrid ārsts var pārbaudīt Jūsu asins recēšanu.

Jāizvairās no tiešas NexoBrid saskares ar acīm. Ja NexoBrid nokļūst acīs, skalojiet tās ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes.

Lai novērstu brūces sadzīšanas problēmas, ārstētais apdegums pēc iespējas ātrāk tiek pārklāts ar pagaidu vai pastāvīgu ādas aizstājēju vai pārsēju.

NexoBrid nedrīkst lietot ķīmisko apdegumu brūcēm, elektrības izraisītiem apdegumiem, pēdu apdegumiem diabēta pacientiem un pacientiem ar okluzīvu asinsvadu slimību, kontaminētām brūcēm un brūcēm, kurās NexoBrid var nokļūt saskarē ar svešķermeņiem (piemēram, implantāti, elektrokardiostimulatori un šunti) vai lielajiem asinsvadiem, acīm vai citiem svarīgiem orgāniem.

Bērni un pusaudži

NexoBrid nav paredzēts lietošanai pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un NexoBrid

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Izrakstot citas zāles, kas ietekmē asins recēšanu, ārsts rīkosies piesardzīgi un novēros, vai neparādās samazinātas asins recēšanas pazīmes vai asiņošana, jo NexoBrid var samazināt asins recēšanu.

NexoBrid var būt šāda iedarbība:

pastiprina atsevišķu zāļu, kuras inaktīvā formā, ko sauc par CYP2C8 un CYP2C9, iedarbību. Tas ir tādēļ, ka NexoBrid var absorbēt no apdeguma brūces asins plūsmā. Šādu zāļu piemēri:

- amiodarons (izmanto atsevišķu neregulāras sirdsdarbības formu ārstēšanai);
- amodiakvīns un hlorokvīns (izmanto malārijas un dažu iekaisuma formu ārstēšanai);
- fluvastatīns (izmanto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai);
- pioglitazons, rosiglitazons, repaglinīds, tolbutamīds un glipizīds (izmanto diabēta ārstēšanai);
- paklitaksels un sorafenībs (izmanto vēža ārstēšanai);
- torasemīds (izmanto, lai palielinātu urīna izdalīšanos);
- ibuprofēns (izmanto drudža, sāpju un dažu iekaisuma formu ārstēšanai);
- losartāns (izmanto augsta asinsspiediena ārstēšanai),
- celekoksibs (izmanto dažu iekaisuma formu ārstēšanai),
- varfarīns (izmanto asins recēšanas samazināšanai), un

- fenitoīns (izmanto epilepsijas ārstēšanai).
- pastiprina reakciju pret vēža zālēm fluoruracilu un vinkristīnu;
- izraisa nevēlamu asinsspiediena pazemināšanos, ja ārstēšanā lietojat zāles, ko sauc par AKE inhibitoriem; tos izmanto augsta asinsspiediena un citu stāvokļu ārstēšanai;
- pastiprina miegainību, ja lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas rada miegainību. Šīs zāles iekļauj, piemēram, miega zāles, tā sauktos trankvilizatorus, dažas pretsāpju zāles un antidepresantus;
- sudraba sulfadiazīna vai povidona joda klātbūtne brūcē var samazināt šo zāļu efektivitāti.

Ja neesat pārliecināts, vai lietojat kādu no iepriekš minētajām zālēm, pirms NexoBrid lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

NexoBrid nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Piesardzības nolūkos Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti vismaz 4 dienas pēc NexoBrid lietošanas.

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot NexoBrid

NexoBrid ir paredzēts lietošanai tikai speciālistiem apdegumu klīnikās. To sagatavo tieši pirms lietošanas un to uzklāj ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists.

5 g NexoBrid pulvera, kas sajaukts ar 50 g gela, no 1,5 līdz 3 milimetriem biezā slānī uzklāj apdeguma brūces laukumam, kas atbilst 2,5 procentiem no pieauguša pacienta ķermeņa virsmas.

Tas jāatstāj uz 4 stundām un pēc tam jānoņem. Otra un turpmākas uzklāšanas nav ieteicamas.

- NexoBrid vienā reizē nedrīkst uzklāt vairāk kā 15% (vienai astotajai daļai) no kopējā ķermeņa virsmas laukuma.

Norādījumus par NexoBrid gela sagatavošanu skatiet šīs instrukcijas beigās medicīniskās vai veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā sadaļā.

Pirms uzklāšanas apdeguma brūcei NexoBrid pulveri sajauc ar gelu. Tas jāizmanto 15 minūšu laikā pēc sajaukšanas.

- NexoBrid uzklāj uz tīras un mitras brūces, no kuras noņemti pūšļi.
- Pirms NexoBrid uzklāšanas no brūces rajona noņem citas zāles (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods).
- Pirms NexoBrid lietošanas uz 2 stundām uzliek pārsēju, kas samērcēts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas un pirms noņemšanas Jums nozīmēs atbilstošas zāles sāpju profilaksei un terapijai.
- Pēc tam, kad no brūces ir noņemts NexoBrid un atmirušie audi, vēl uz 2 stundām uzklāj pārsēju, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Flakons ar pulveri, gela pudele un sagatavotais sajauktais gels paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Ja esat lietojis pārāk daudz NexoBrid

Ja uz brūces ir uzklāts pārāk daudz NexoBrid gela, lieko gelu var noslaucīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Var veidoties alerģiskas reakcijas pret NexoBrid, un tās var izraisīt, piemēram, apgrūtinātu elpošanu, ādas pietūkumu, nātreni, ādas apsārtumu, pazeminātu asinsspiedienu, paātrinātu sirdsdarbību un sliktu dūšu/vemšanu/krampjus vēderā vai šādu reakciju kombināciju. Ja novērojat kādu no šiem simptomiem vai pazīmēm, nekavējoties par to pastāstiet ārstam vai aprūpētājam.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Drudzis

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Sāpes (arī tad, ja tiek izmantotas zāles apdeguma audu noņemšanas izraisīto sāpju profilaksei vai mazināšanai)
- Apdeguma brūces infekcija
- Brūces komplikācijas, tajā skaitā brūces atvēršanās, brūces izžūšana, sadalīšanās, ādas transplantātu nespēja atbilstoši sadzīt

Nebūtiskas alerģiskas reakcijas, piemēram izsitumi

- Ātra sirdsdarbība

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Nopietnas alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilakse

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt NexoBrid

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot NexoBrid pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona, pudeles un kastītes marķējuma pēc „Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C-8°C).

NexoBrid jāuzglabā vertikālā stāvoklī, lai gels atrastos pudeles dibenā, un oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nesasaldēt.

NexoBrid jāizlieto 15 minūšu laikā pēc pulvera un gela sajaukšanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko NexoBrid satur

- Aktīvā viela (pulverī flakonā) ir proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu: viens flakons satur 5 g, kas pēc sajaukšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - o pulverī: amonija sulfāts un etiķskābe un
 - o gelā: karbomērs 980, bezūdens nātrija hidrogēfosfāts, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

NexoBrid ārējais izskats un iepakojums

NexoBrid tiek piegādāts kā pulveris un gels gela pagatavošanai (pulveris flakonā (5 g) un gels pudelē (50 g)), viens iepakojums (iekājumā ir viens flakons ar pulveri un viena pudele ar gelu).

Pulveris ir pelēkbaltā līdz gaiši dzeltenbrūnā krāsā, un gels ir caurspīdīgs un bezkrāsains.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sagatavošana un lietošana

No mikrobioloģiskā viedokļa un, ņemot vērā to, ka zāļu enzīmu aktivitāte pēc sajaukšanas pakāpeniski samazinās, sagatavotās zāles jāizmanto tūlīt pēc sagatavošanas (15 minūšu laikā).

NexoBrid jāuzklāj uz tīras, keratīnu nesaturošas (noņemti pūšļi) un mitras brūces.

Pirms NexoBrid uzklāšanas no brūces jānotīra lokāli uzklātas zāles (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) un brūce jāiztīra.

Pacienta un brūces sagatavošana

- Ar NexoBrid ārstētais brūces laukums nedrīkst būt lielāks nekā 15% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL).
- Brūces attīrīšana ar enzīmu līdzekļiem ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija.

- Veicot plašu pārsēju maiņu, jāveic sāpju mazināšanas pasākumi atbilstoši standarta praksei; tie jāuzsāk vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas.
- Rūpīgi jāiztīra brūce un jānoņem virspusējais keratīna slānis vai pūšļi no brūces virsmas, jo keratīns izolē kreveli no tiešas saskares ar NexoBrid un aizkavē krevēles atdalīšanu.
- Uz 2 stundām jāuzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Pirms NexoBrid uzklāšanas jānoņem visi lokāli izmantotie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var samazināt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.
- Jānorobežo laukums, no kura vēlaties noņemt kreveli, ar norobežojošu, adhezīvu sterilu parafīna ziedi, uzklājot to dažus centimetrus tālāk par ārstējamo zonu (izmantojot uzklāšanas instrumentu). Parafīna slānis nedrīkst saskarties ar ārstējamo zonu, lai nepieļautu krevēles pārklāšanu un, līdz ar to, krevēles izolēšanu no tiešas saskares ar NexoBrid. Lai nepieļautu iespējamu jēlas ādas nejaūšu saskari ar NexoBrid un iespējamu brūces asiņošanu, akūtas brūces zonas, piemēram, plīsumi vai eskarotomijas incīzijas jāaizsargā ar sterilu taukainas ziedes slāni vai taukainu pārsienamo materiālu (piem., vazelīna marli).
- Uz apdeguma brūces jāuzsmidzina sterils, izotonisks 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums. Brūcei uzklāšanas procedūras laikā jābūt mitra.

NexoBrid gela sagatavošana (pulvera un gela sajaukšana)

- NexoBrid pulveris un gels ir sterili. Sajaucot NexoBrid pulveri ar gelu, jāizmanto aseptiska tehnika. Pulveri nedrīkst ieelpot. Jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska.
- NexoBrid pulvera flakons jāatver, uzmanīgi noplēšot alumīnija vāciņu un noņemot gumijas aizbāzni.
- Atverot gela pudeli, jāpārlicinās, ka drošības aizdares gredzens nav atdalīts no pudeles vāciņa. Ja drošības aizdares gredzens jau ir atdalīts no vāciņa pirms atvēršanas, gela pudele jāizmet un jāizmanto cita, jauna gela pudele.
- Pēc tam NexoBrid pulveris tiek pārlikts atbilstošajā gela pudelē.
- NexoBrid pulveris rūpīgi jāsamaisa ar gelu, līdz veidojas viendabīgs gaiši dzeltenbrūns līdz gaiši brūns maisījums. Tam parasti nepieciešamas (NexoBrid pulvera un gela sajaukšanai) 1 līdz 2 minūtes.
- NexoBrid gels jāgatavo pie pacienta gultas.

NexoBrid uzklāšana

- Samitriniet ārstēšanai paredzēto zonu, izsmidzinot sterilu fizioloģisko šķīdumu uz zonas, kuras robežas ir iezīmētas ar taukainas ziedes adhezīvu norobežojumu.
- NexoBrid lokāli jāuzklāj uz apdeguma brūces 1,5 līdz 3 milimetru biezā slānī 15 minūšu laikā pēc sajaukšanas.
- Pēc tam brūce jāpārklāj ar sterilu, noslēdzošu plēves pārsēju, kas pielīp sterilajam, adhezīvajam norobežojošajam materiālam, kas uzklāts atbilstoši iepriekš minētajiem norādījumiem (skatīt *Pacienta un brūces sagatavošana*). NexoBrid gelam jāaizpilda viss noslēdzošais pārsējs, īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai zem šī noslēdzošā pārsēja nebūtu gaisa. Viegli uzspiežot noslēdzošajam pārsējam vietā, kur tas saskaras ar adhezīvo norobežojumu, tiks nodrošināta noslēdzošās plēvītes un norobežojuma salīšana un pilnīga ārstēšanas zonas pārklāšana ar NexoBrid.
- Pārsietā brūce jāpārklāj ar brīvu, biezu un mīkstu pārsēju, ko nofiksē ar saiti.
- Pārsējs jāatstāj vietā 4 stundas.

NexoBrid noņemšana

- NexoBrid noņemšana ir sāpīga procedūra, un tās laikā nepieciešama atbilstoša atsāpināšana un/vai anestēzija. Vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas profilaktiski jānozīmē atbilstošas pretsāpju zāles.
- Pēc 4 stundu NexoBrid terapijas jānoņem noslēdzošais pārsējs, izmantojot aseptisku tehniku.
- Adhezīvais norobežojums jānoņem, izmantojot sterilu instrumentu ar trulām malām (piem., mēles depresoru).
- No brūces jānoņem izšķīdusī krevēle, noslaukot to ar sterilu instrumentu ar trulām malām.

- Vispirms brūce rūpīgi jānoslauka ar lielu, sterilu, sausu marli vai salveti, pēc tam – ar sterilu marli vai salveti, kas samērcēta sterilā, izotoniskā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā. Ārstējamā zona jāpaberzē, kamēr parādās rozā virsma ar asiņojošiem punktiem vai bālgani audi. Vietās, kur joprojām būs saglabājusies krevele, berzēšana nenoņems neizšķīdušo, pielipušo kreveli.
- Vēl uz 2 stundām jāuzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.

Brūces aprūpe pēc attīrīšanas

- Attīrītā zona nekavējoties jāpārklāj ar pagaidu vai pastāvīgiem ādas aizstājējiem vai pārsējiem, lai nepieļautu izžūšanu un/vai pseidokrevelas, un/vai infekcijas veidošanos.
- Pirms pagaidu vai pastāvīgā ādas aizstājēja uzklāšanas tikko enzimatiski attīrītajai zonai jāuzklāj samitrināts mitrais-sausais pārsējs.
- Pirms transplantāta vai primārā pārsēja uzklāšanas attīrītā pamatne jānotīra un jāatsvaidzina, piem., to noslaukot vai noberžot, lai pārsējs varētu pielipt.
- Brūcēm, kurām ir pilna ādas biezuma un dziļu apdegumu zonas, pēc attīrīšanas ar NexoBrid pēc iespējas ātrāk jāveic ādas autotransplantācija. Rūpīgi jāapsver iespēja uzklāt pastāvīgo ādas aizstājēju (piem., ādas autotransplantātu) uz dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm neilgi pēc attīrīšanas ar NexoBrid.

Ieteikumi drošam darbam

Katru NexoBrid flakonu, gelu vai sagatavotu gelu drīkst lietot tikai vienam pacientam.

Ir saņemti ziņojumi par saskari ar bromelaīnu darba laikā, kas izraisījuši sensibilizāciju. Sensibilizācija, iespējams, veidojusies, ieelpojot bromelaīna pulveri. Alerģiskas reakcijas pret bromelaīnu ietver anafilaktiskas reakcijas un citas ātrā tipa reakcijas ar šādām izpausmēm: bronhospazmas, angioneirotiskā tūska, nātrene un gļotādas un kuņģa-zarnu trakta reakcijas. Sajaucot NexoBrid pulveri ar gelu, jāievēro atbilstoši darba noteikumi, tai skaitā jālieto cimdi un aizsargapģērbs, kā arī acu aizsargbrilles un ķirurģiskā maska. Pulveri nedrīkst ieelpot.

Izvairieties no nejaušas saskares ar acīm. Ja notiek saskare ar acīm, skalojiet skartās acis ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes. Ja notiek saskare ar ādu, noskalojiet NexoBrid ar ūdeni.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.