

**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 paredzēts lietošanai kreveles noņemšanai pieaugušajiem ar dziļiem nepilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem un pilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

NexoBrid drīkst uzklāt tikai apmācīti veselības aprūpes speciālisti specializētos apdegumu centros.

#### Devas

2 g NexoBrid pulveri, kas sajaukts ar 20 g gela, uzklāj 100 cm<sup>2</sup> brūces laukumam.

NexoBrid nevajadzētu uzklāt uz vairāk nekā 15% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL) (skatīt arī 4.4 apakšpunktā, Koagulopātija).

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

Otra un turpmākas uzklāšanas nav ieteicamas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

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

##### *Aknu darbības traucējumi*

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

#### *Gados vecāki pacienti*

Pieredze, lietojot NexoBrid 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*

NexoBrid 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.

NexoBrid nav paredzēts lietošanai pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

#### Lietošanas veids

Lietošanai uz ādas.

Pirms lietošanas pulveris jā sajauc ar gelu un jā sagatavo viendabīgs gels.

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

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

Norādījumus par NexoBrid gela sagatavošanu skatīt 6.6 apakšpunktā.

#### *Pacienta un brūces sagatavošana*

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

- Veicot plašu pārsēju maiņu, jā veic sāpju mazināšanas pasākumi atbilstoši standarta praksei; tie jā uzsāk vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas.
- Rūpīgi jā iztīra brūce un jā noņem virspusējais keratīna slānis vai pūšļi no brūces virsmas, jo keratīns izolē kreveli no tiešas saskares ar NexoBrid un aizkavē kreveles atdalīšanos.
- Uz 2 stundām jā uzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Pirms NexoBrid uzklāšanas jā noņem visi lokāli izmantotie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var ietekmēt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.
- Jā norobežo 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 jā aizsargā ar sterilu taukainas ziedes slāni vai taukainu pārsienamo materiālu (piem., vazelīna marli).
- Uz apdeguma brūces jā uzsmidzina sterils, izotonisks 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums. Brūcei uzklāšanas procedūras laikā jā būs mitrai.

#### *NexoBrid uzklāšana*

- NexoBrid lokāli jā uzklāj uz samitrinātas apdeguma brūces 1,5 līdz 3 milimetru biezā slānī 15 minūšu laikā pēc sajaukšanas.
- Pēc tam brūce jā pārklāj ar sterilu, noslēdzošu plēves pārsēju, kas pielīp sterilajam, adhezīvajam norobežojošajam materiālam, kas uzklāts atbilstoši iepriekš minētajiem norādījumiem (skatīt *Pacienta un brūces sagatavošana*). NexoBrid gelam jā aizpilda viss noslēdzošais pārsējs, īpaša uzmanība jā pievērš 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 salīpšana 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*

- 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.
- 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 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.  
Skatīt 4.4 apakšpunktā.

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

### **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**

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

NexoBrid 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.

#### Izmantošana pacientiem ar kardiopulmonālu vai plaušu slimību

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

Lietojot NexoBrid, jāievēro vispārējie pareizas brūču aprūpes principi. Tas ietver pareizu brūces pārklāšanu jēlo audu rajonos.

## Brūces, kuru gadījumā nav lietošanas pieredzes vai tā ir ierobežota

Nav pieredzes par NexoBrid izmantošanu:

- starpenes un dzimumorgānu apdegumiem;
- elektriskiem apdegumiem.

Informācija par NexoBrid izmantošanu sejas apdegumiem ir ierobežota.

Šiem pacientiem, lietojot NexoBrid, jāievēro piesardzība. Sejas apdegumu ārstēšanas laikā acis ir rūpīgi jāaizsargā, izmantojot norobežojošu, adhezīvu vazelīna ziedi.

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

## Brūces komplikāciju profilakse

NexoBrid pētījumos brūcēm ar redzamām dermas atliekām ļāva dzīt, spontāni epitelizējoties. Vairākos gadījumos nenotika pilnīga sadzišana un vēlāk bija nepieciešama ādas autotransplantācija, izraisot daudz vēlāku brūces slēgšanos, kas ir saistīta ar palielinātu brūces komplikāciju risku. Tāpēc brūcēm, kurām ir pilna ādas biezuma un dziļu apdegumu zonas, pēc attīrīšanas ar NexoBrid pēc iespējas ātrāk jāveic ādas autotransplantācija (pētījuma rezultātus skatīt 5.1 apakšpunktā). 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 apakšpunktā.

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.

## Acu aizsardzība

Jāizvairās no tiešas saskares ar acīm. Ja pastāv saskares ar acīm risks, pacienta acis jāaizsargā ar taukainu oftalmoloģisku ziedi.

Ja notiek saskare ar acīm, skalojiet skartās acis ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes.

## Paaugstinātas jutības reakcijas, saskare ar ādu

Ir bijuši ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi (ar tādām izpausmēm kā izsitumi, eritēma, hipotensija, tahikardija), pacientiem, kuriem tiek veikta brūces attīrīšana ar NexoBrid.

Literatūrā aprakstītas alerģiskas reakcijas pret bromelaīnu (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un citas ātrā tipa reakcijas ar šādām izpausmēm: bronhospazms, angioneirotiskā tūska, nātrene un gļotādas un kuņģa-zarnu trakta reakcijas). Turklāt ziņots par vēlīna tipa alerģisku ādas reakciju (heilītu) pēc ilgstošākas saskares ar ādu (mutes skalojamais šķīdums), kā arī par sensibilizāciju pēc iekšējās lietošanas un atkārtotas saskares ar elpceļiem darba laikā.

Jāņem vērā NexoBrid (proteīnus saturošu zāļu) spēja izraisīt sensibilizāciju, pacientam atkārtoti saskaroties ar bromelaīnu saturošām zālēm. NexoBrid lietošana turpmākām apdeguma traumām nav ieteicama.

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

## 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.

### Koagulopātija

Nav zināms, vai NexoBrid uzklāšanai ir jebkāda klīniski būtiska ietekme uz hemostāzi. Pēc iekšķīgas bromelaīna lietošanas kā par iespējamu iedarbību literatūrā ziņots par paātrinātu sirdsdarbību (tai skaitā tahikardiju), 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. NexoBrid klīniskās izstrādes laikā netika iegūtas norādes par palielinātu asiņošanas tendenci vai asiņošanu attīrīšanas vietā.

NexoBrid jālieto piesardzīgi pacientiem ar koagulācijas traucējumiem, samazinātu trombocītu skaitu un palielinātu asiņošanas risku citu iemeslu, piemēram, peptiskās čūlas vai sepses dēļ. Pacienti jāuzrauga, lai atklātu iespējamās koagulācijas traucējumu pazīmes.

### 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 NexoBrid, 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 NexoBrid uzklāšanas jānoņem visi lokāli uzklātie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var ietekmēt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar NexoBrid.

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 apakšpunktā.

Pēc absorbcijas NexoBrid darbojas kā P 450 2C8 (CYP2C8) un P450 2C9 (CYP2C9) citohroma inhibitors. Tas jāņem vērā, ja NexoBrid 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 izmantoto antibakteriālo līdzekļu (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) uzklāšana var samazināt NexoBrid efektivitāti (skatīt 4.4 apakšpunktu).

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

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

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 NexoBrid lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai atbilstoši novērtētu NexoBrid potenciālu ietekmēt embrija/augļa attīstību, nav pietiekami (skatīt 5.3 apakšpunktā).

Tā kā droša NexoBrid lietošana grūtniecības laikā vēl nav pierādīta, NexoBrid 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 NexoBrid ietekmi uz fertilitāti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav piemērojama.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Pēc NexoBrid lietošanas visbiežāk ziņotās nevēlamās blaknes ir lokālas sāpes un īslaicīgs drudzis/hipertermija. Ja NexoBrid lietoja režīmā, kas ietvēra ieteicamos profilaktiskos sāpju mazināšanas pasākumus atbilstoši standarta praksei plašai pārsēju maiņai apdegumu pacientiem, kā arī ārstēšanas zonas pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju pirms NexoBrid uzklāšanas un pēc tās (skatīt 4.2 apakšpunktā), par sāpēm tika ziņots 3,6% pacientu, par drudzi/hipertermiju – 19,1% pacientu. Sāpju un drudža/hipertermijas sastopamības biežums bija lielāks, neizmantojot šos piesardzības pasākumus (skatīt turpmāk).

##### Nevēlamo blakņu 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 NexoBrid lietošanu krevels noņemšanai no dziļiem daļēja ādas biežuma vai pilna ādas biežuma apdegumiem, lietojot režīmu ar lokālu antibakteriālo līdzekļu profilaksi, ieteicamiem pretsāpju līdzekļiem, kā arī brūces zonas

pārklāšanu pēc NexoBrid uzklāšanas uz 4 stundām ar noslēdzošu pārsēju, lai nofiksētu NexoBrid uz brūces.

Zvaigznīte (\*) norāda, ka zem nevēlamo blakņu saraksta sniegta papildu informācija par attiecīgo nevēlamo blakni.

#### *Infekcijas un infestācijas*

Bieži: brūces infekcija

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Bieži: brūces komplikācijas\*

#### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Ļoti bieži: drudzis/hipertermija\*

Bieži: lokālas sāpes\*

#### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Nav zināmi: smagas alerģiskas reakcijas, tostarp anafilakse

#### Atsevišķu nevēlamo blakņu raksturojums

##### *Drudzis/hipertermija*

Pētījumos, kuros izmantoja ārstēšanas zonas standarta pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju pirms NexoBrid uzklāšanas un pēc tās (skatīt 4.2 apakšpunktā), par drudzi vai hipertermiju tika ziņots 19,1% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 15,8% kontroles pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši standarta aprūpei. NexoBrid grupā notikums tika klasificēts kā viegls, vidēji smags vai smags attiecīgi 9,1%, 9,1% un 0% pacientu.

Pētījumos, kuros neizmantoja pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju, par drudzi vai hipertermiju tika ziņots 35,6% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 18,6% kontroles pacientu.

NexoBrid grupā notikums tika klasificēts kā viegls, vidēji smags vai smags attiecīgi 30,0%, 5,6% un 1,1% pacientu.

##### *Sāpes*

Pētījumos, kuros standarta NexoBrid lietošanas shēma ietvēra ieteicamu profilaktisku atsāpināšanu plašas pārsēju maiņas gadījumā apdegumu pacientiem (skatīt 4.2 apakšpunktā), par lokālām sāpēm tika ziņots 3,6% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 4,0% kontroles pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši standarta aprūpei. NexoBrid grupā notikums tika klasificēts kā viegls, vidēji smags vai smags attiecīgi 0,9%, 0,9% un 1,8% pacientu.

Pētījumos, kuros ar NexoBrid ārstētiem pacientiem atsāpināšanu veica pēc nepieciešamības, par lokālām sāpēm tika ziņots 23,3% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 11,4% kontroles pacientu. NexoBrid grupā notikums tika klasificēts kā viegls, vidēji smags vai smags attiecīgi 6,7%, 7,8% un 8,9% pacientu.

##### *Brūces komplikācijas*

2. fāzes un 3. fāzes klīniskajos pētījumos NexoBrid grupā biežāk bija sastopamas noteikta veida brūces komplikācijas salīdzinājumā ar grupu, kas tika ārstēta atbilstoši pētījuma centra Standarta aprūpei (SA). Šīs komplikācijas ietvēra: brūces padziļināšanos vai izžūšanu (dekompozīciju) 5 pacientiem (2,4%) NexoBrid grupā un 0 pacientiem SA grupā, kā arī (daļēju) transplantāta nepieaugšanu 6 pacientiem (2,9%) NexoBrid grupā un 2 pacientiem (1,6%) SA grupā (skatīt 4.4 apakšpunktā).

##### Vispārējas infekcijas

2. fāzes un 3. fāzes klīniskajos pētījumos vispārējas infekcijas (nesaistītas ar brūci, piem., urīnceļu infekcijas, vīrusu infekcijas) biežāk bija sastopamas NexoBrid grupā (0,147 notikumi uz pacientu) salīdzinājumā ar grupu, kas tika ārstēta atbilstoši SA (0,079 notikumi uz pacientu).



## Pediatriskā populācija

Drošuma dati par lietošanu pediatriskā populācijā ir ierobežoti. Šie dati parāda, ka vispārējais drošuma profils bērniem no 4 gadu vecuma un pusaudžiem ir līdzīgs drošuma profilam pieaugušajiem.

## 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

Proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu, ir attīrošs līdzeklis, ko lokāli uzklāj krevels noņemšanai dziļiem daļēja ādas biezuma un pilna ādas biezuma apdegumiem.

### Darbības mehānisms

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

### Klīniskā efektivitāte

Klīniskās izstrādes laikā ar proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu, tika ārstēti kopumā 362 pacienti.

NexoBrid efektivitāte cilvēkiem tika izvērtēta un salīdzināta ar standarta aprūpi randomizētā, daudzcentru, daudznacionālā, atklātā, apstiprinošā 3. fāzes pētījumā hospitalizētiem pacientiem ar dziļiem daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem, kas nosedza 5 līdz 30% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL), bet kopējais apdeguma brūču laukums nebija lielāks kā 30% KĶVL.

NexoBrid (2 g/100 cm<sup>2</sup>, atbilst 0,02 g/cm<sup>2</sup>) izmantošana aprakstīta 4.2 apakšpunktā.

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

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

Krevelas 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 krevelas noņemšanas laiku tika izvērtēta pacientiem ar veiksmīgu krevelas noņemšanu (vismaz 90% krevelas 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 biezuma brūcēm, kurām bija nepieciešama ekscīzija vai dermabrāzija, un
- procentuālā attiecība dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm, kurām tika veikta ādas autotransplantācija.

Šo mērķa kritēriju varēja izvērtēt tikai dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm bez pilna ādas biezuma bojājuma zonām, jo pilna ādas biezuma 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
<b>Dziļās daļēja ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)</b>			
Brūču skaits	106	88	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	15,1%	62,5%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % <sup>1</sup> (vidējais ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Dziļās daļēja ādas biezuma brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija*</b>			
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
<b>Dziļās daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)</b>			
Brūču skaits	163	170	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	24,5%	70,0%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % <sup>1</sup> (vidējais ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai (laiks pēc IP**)</b>			
Pacientu skaits <sup>2</sup>	70	78	
Dienas līdz pēdējās brūces slēgšanai (vidējais ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Laiks līdz veiksmīgai krevelas noņemšanai</b>			
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 krevelas noņemšanu	7	8	

<sup>1</sup> Noteikts pirmajā reizē, ja bijusi vairāk nekā viena operācijas reize.

<sup>2</sup> Visi randomizētie pacienti, kuriem bija pieejami dati par pilnīgu brūces slēgšanos.

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

\*\* Informētā piekrišana

Turpmākajā tabulā attēloti jaukto brūču rezultāti. Jaukto brūču salīdzinājumi jāinterpretē piesardzīgi, jo tie pamatojas uz datiem par grupām, kas nav pilnībā randomizētas un brūces, kas ārstētas ar NexoBrid, bija kopumā lielākas un tām bija lielāks pilna ādas biežuma laukums.

#### Jauktas brūces (daļēja ādas biežuma un pilna ādas biežuma laukumi), kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)

	<b>NexoBrid (Brūču skaits)</b>	<b>SOC (Brūču skaits)</b>
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, %	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

#### Jauktas brūces (daļēja ādas biežuma un pilna ādas biežuma laukumi) ar ādas autotransplantāciju

	<b>NexoBrid (Brūču skaits)</b>	<b>SOC (Brūču skaits)</b>
<b>Visu jaukto brūču sākotnējais raksturojums</b>	48 brūces	60 brūces
<b>Lielums:</b> vidējais KĶVL, %	7,43	6,33
<b>Dziļums:</b>		
Virspusējas (KĶVL, %)	0,67	0,92
DPT (KĶVL, %)	3,85	3,13
FT (KĶVL, %)	2,90	2,29
Ar ādas autotransplantātu	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
Brūces laukums, kuram veikta ādas autotransplantācija, %	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Turpmākajā tabulā attēlots laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai, sākot no attīrīšanas sākuma.\*

<b>Brūces veids</b>	<b>NexoBrid</b>	<b>SA</b>
	<b>Dienas (vidējais ± SD) (Brūču skaits)</b>	<b>Dienas (vidējais ± SD) (Brūču skaits)</b>
Visas brūces (ITT <sup>1</sup> )	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Brūces bez ādas autotransplantācijas (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Brūces ar ādas autotransplantāciju (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Dziļas daļēja ādas biežuma brūces	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Pilna ādas biežuma brūces	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Jauktas brūces	40,2 ± 17,1	27,7 ± 15,8

(dziļas daļēja ādas biezuma un pilna ādas biezuma)	(44)	(59)
Jauktas brūces bez ādas autotransplantācijas	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Jauktas brūces ar ādas autotransplantāciju	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

\*Šie salīdzinājumi jāinterpretē piesardzīgi, jo tie pamatojas uz grupām, kas nav pilnībā randomizētas.

<sup>1</sup> ITT (*Intent To Treat* (plānotais ārstējamo pacientu skaits) populācija) – visi randomizētie pacienti Atšķirības laikā līdz pilnīgai brūces slēgšanai galvenokārt saistītas ar ārsta izmantoto brūces aprūpes stratēģiju – ja mēģina līdz minimumam samazināt ādas transplantāciju un ļauj brūces zonām, uz kurām joprojām ir derma, spontāni epitelizēties, var pagarināties laiks līdz pirmajai ādas autotransplantācijai (laiks līdz ādas autotransplantācijai: NexoBrid: 14,7 dienas salīdzinājumā ar SA: 5,9 dienas), tādējādi pagarinot arī laiku līdz pilnīgai brūces slēgšanai.

#### *Pediātriskā populācija*

Turpmāk apkopoti šajā pētījumā noteiktie efektivitātes rādītāji, kas iegūti no bērnu un pusaudžu apakšgrupas analīzes. Pieejamie dati ir ierobežoti un NexoBrid nedrīkst lietot pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

	<b>NexoBrid</b>	<b>SOC</b>	<b>p-value</b>
<b>Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)</b>			
Brūču skaits	23	22	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	21,7%	68,2%	0,0017
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % <sup>1</sup> (vidējais ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
<b>Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija*</b>			
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
<b>Dziļas daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)</b>			
Brūču skaits	29	41	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	20,7%	78%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % <sup>1</sup> (vidējais ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
<b>Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai (laiks pēc IP**)</b>			
Pacientu skaits <sup>2</sup>	14	15	
Dienas līdz pēdējās brūces slēgšanai (vidējais ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Laiks līdz veiksmīgai krevēles noņemšanai</b>			
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	0	1	

par veiksmīgu kreveles noņemšanu			
-------------------------------------	--	--	--

<sup>1</sup> Noteikts pirmajā reizē, ja bijusi vairāk nekā viena operācijas reize.

<sup>2</sup> Visi randomizētie pacienti, kuriem bija pieejami dati par pilnīgu brūces slēgšanos.

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

\*\* Informētā piekrišana

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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Sistēmiskās absorbcijas apjoms no apdeguma brūces,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC un no NexoBrid izdalītā bromelaīna  $t_{1/2}$  ir pētīts 16 apdegumu pacientiem ar daļēja ādas biežuma (vidēji dziļiem dermas un dziļiem dermas) termiskiem apdegumiem. Vidējais KĶVL bija 10%. 60% ārstēto brūču bija daļēja ādas biežuma un/vai pilna ādas biežuma brūces. NexoBrid tika uzklāts apdeguma brūcei vienu reizi šādā devā: 2 g NexoBrid pulveris/20 g gels/100 cm<sup>2</sup> ādas.

NexoBrid koncentrācija serumā tika noteikta, izmantojot modificētu divpusējo (*sandwich*) elektrohemiluminiscences (EHL) imunoloģisko analīzi.

Izmantotā NexoBrid proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu, kopējās devas diapazons bija no 5 līdz 30 g. 4 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 5, 9, 12 un 17 g devu, tika iegūtas norādes par izteikti lielāku sistēmisko absorbciju.

15 pacientu grupai  $C_{max}$  bija  $6\ 020 \pm 5\ 020$  ng/ml (vidējais  $\pm$  SD); diapazons no 888 līdz 15 700 ng/ml. 4 pacientiem, kuriem tika iegūtas norādes par lielāku absorbciju, devas koriģētais  $C_{max}$  bija diapazonā no 788 līdz 900 ng/ml uz vienu gramu NexoBrid. Pārējiem pacientiem devas koriģētais  $C_{max}$  bija diapazonā no 141 līdz 523 ng/ml uz vienu gramu NexoBrid.

Lietojot NexoBrid atbilstoši apstiprinātajiem nosacījumiem, cilvēkam iespējams sasniegt  $C_{max}$  40  $\mu$ g/ml, ja pieņem, ka FK ir izvērtēta tikai pacientiem ar plašiem virspusējiem apdegumiem, kas zāles saņēmuši pusi no maksimālās devas.

AUC no lietošanas brīža līdz 48 stundām pēc lietošanas ( $AUC_{last}$ ) bija  $43\ 400 \pm 46\ 100$  ngh/ml (vidējais  $\pm$  SD) 15 pacientu grupai; diapazons no 4 560 līdz 167 000 ngh/ml. Pacientiem, kuriem tika iegūtas norādes par lielāku absorbciju, devas koriģētais (uz vienu gramu NexoBrid)  $AUC_{last}$  bija no diapazonā no 4 500 līdz 9 820 ngh/ml uz vienu gramu NexoBrid. Pārējiem pacientiem devas koriģētais  $AUC_{last}$  bija diapazonā no 887 līdz 3 930 ngh/ml uz vienu gramu NexoBrid.

Šie  $C_{max}$  un  $AUC_{last}$  rezultāti norāda, ka sistēmiskā absorbcija var būt atkarīga gan no uzklātās NexoBrid devas (proporcionāla pārklātajam brūces laukumam), gan citiem, pacientam specifiskiem faktoriem.

10 no 15 pacientiem  $T_{max}$  bija 2 stundas, bet 5 pacientiem  $T_{max}$  bija 4 stundas.

### Izkliede

Atbilstoši literatūras datiem plazmā aptuveni 50% bromelaīna saistās ar cilvēka plazmas antiproteināzēm  $\alpha_2$ -makroglobulīnu un  $\alpha_1$ -antihimotripsīnu.

### Eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods (noteikts, izmantojot datus no 16 līdz 48 stundām pēc devas uzklāšanas 12 pacientiem) bija  $11,7 \pm 3,5$  stundas (vidējais  $\pm$  SD); diapazons no 8,5 līdz 19,9 stundām.

## *Pediatriskā populācija*

Farmakokinētikas rādītāji un absorbcijas apjoms bērniem nav pētīts.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

NexoBrid novēroja labu panesamību, uzklājot nebojātai pundurcūku ādai, bet tas 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 NexoBrid 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 NexoBrid 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**

#### NexoBrid pulveris

Amonija sulfāts

Etiķskābe

#### Gels

Karboomers 980

Bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts

Nātrijs hidroksīds

Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Pirms NexoBrid uzklāšanas no brūces jānotīra lokāli uzklātas zāles (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) un brūce jāiztīra. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var ietekmēt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **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.

Nesasaldēt.

## **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. Tas jāņem vērā, sajaucot NexoBrid pulveri ar gelu. Pulveri nedrīkst ieelpot. Skatīt arī 4.4 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, NexoBrid jānoskalo ar ūdeni.

### NexoBrid gela sagatavošana (pulvera un gela sajaukšana)

- NexoBrid 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  
Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/803/001

## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. 18. decembrī  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. 10. novembrī

## **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 paredzēts lietošanai kreveles noņemšanai pieaugušajiem ar dziļiem nepilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem un pilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

NexoBrid drīkst uzklāt tikai apmācīti veselības aprūpes speciālisti specializētos apdegumu centros.

#### Devas

5 g NexoBrid pulveri, ka sajaukts ar 50 g gela, uzklāj 250 cm<sup>2</sup> brūces laukumam.

NexoBrid nevajadzētu uzklāt uz vairāk nekā 15% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL) (skatīt arī 4.4 apakšpunktā, Koagulopātija).

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

Otra un turpmākas uzklāšanas nav ieteicamas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

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

##### *Aknu darbības traucējumi*

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

#### *Gados vecāki pacienti*

Pieredze, lietojot NexoBrid 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*

NexoBrid 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.

NexoBrid nav paredzēts lietošanai pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

#### Lietošanas veids

Lietošanai uz ādas.

Pirms lietošanas pulveris jā sajauc ar gelu un jā sagatavo viendabīgs gels.

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

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

Norādījumus par NexoBrid gela sagatavošanu skatīt 6.6 apakšpunktā.

#### *Pacienta un brūces sagatavošana*

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

- Veicot plašu pārsēju maiņu, jā veic sāpju mazināšanas pasākumi atbilstoši standarta praksei; tie jā uzsāk vismaz 15 minūtes pirms NexoBrid uzklāšanas.
- Rūpīgi jā iztīra brūce un jā noņem virspusējais keratīna slānis vai pūšļi no brūces virsmas, jo keratīns izolē kreveli no tiešas saskares ar NexoBrid un aizkavē kreveles atdalīšanos.
- Uz 2 stundām jā uzklāj pārsējs, kas samitrināts antibakteriāla līdzekļa šķīdumā.
- Pirms NexoBrid uzklāšanas jā noņem visi lokāli izmantotie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var ietekmēt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.
- Jā norobežo 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 jā aizsargā ar sterilu taukainas ziedes slāni vai taukainu pārsienamo materiālu (piem., vazelīna marli).
- Uz apdeguma brūces jā uzsmidzina sterils, izotonisks 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums. Brūcei uzklāšanas procedūras laikā jā būs mitrai.

#### *NexoBrid uzklāšana*

- NexoBrid lokāli jā uzklāj uz samitrinātas apdeguma brūces 1,5 līdz 3 milimetru biezā slānī 15 minūšu laikā pēc sajaukšanas.
- Pēc tam brūce jā pārklāj ar sterilu, noslēdzošu plēves pārsēju, kas pielīp sterilajam, adhezīvajam norobežojošajam materiālam, kas uzklāts atbilstoši iepriekš minētajiem norādījumiem (skatīt *Pacienta un brūces sagatavošana*). NexoBrid gelam jā aizpilda viss noslēdzošais pārsējs, īpaša uzmanība jā pievērš 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 salīpšana 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*

- 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.
- 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 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.  
Skatīt 4.4 apakšpunktā.

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

### **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**

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

NexoBrid 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.

#### Izmantošana pacientiem ar kardiopulmonālu vai plaušu slimību

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

Lietojot NexoBrid, jāievēro vispārējie pareizas brūču aprūpes principi. Tas ietver pareizu brūces pārklāšanu jēlo audu rajonos.

## Brūces, kuru gadījumā nav lietošanas pieredzes vai tā ir ierobežota

Nav pieredzes par NexoBrid izmantošanu:

- starpenes un dzimumorgānu apdegumiem;
- elektriskiem apdegumiem.

Informācija par NexoBrid izmantošanu sejas apdegumiem ir ierobežota.

Šiem pacientiem, lietojot NexoBrid, jāievēro piesardzība. Sejas apdegumu ārstēšanas laikā acis ir rūpīgi jāaizsargā, izmantojot norobežojošu, adhezīvu vazelīna ziedi.

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

## Brūces komplikāciju profilakse

NexoBrid pētījumos brūcēm ar redzamām dermas atliekām ļāva dzīt, spontāni epitelizējoties. Vairākos gadījumos nenotika pilnīga sadzīšana un vēlāk bija nepieciešama ādas autotransplantācija, izraisot daudz vēlāku brūces slēgšanos, kas ir saistīta ar palielinātu brūces komplikāciju risku. Tāpēc brūcēm, kurām ir pilna ādas biezuma un dziļu apdegumu zonas, pēc attīrīšanas ar NexoBrid pēc iespējas ātrāk jāveic ādas autotransplantācija (pētījuma rezultātus skatīt 5.1 apakšpunktā). 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 apakšpunktā.

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.

## Acu aizsardzība

Jāizvairās no tiešas saskares ar acīm. Ja pastāv saskares ar acīm risks, pacienta acis jāaizsargā ar taucainu oftalmoloģisku ziedi.

Ja notiek saskare ar acīm, skalojiet skartās acis ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes.

## Paaugstinātas jutības reakcijas, saskare ar ādu

Ir bijuši ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi (ar tādām izpausmēm kā izsitumi, eritēma, hipotensija, tahikardija), pacientiem, kuriem tiek veikta brūces attīrīšana ar NexoBrid. Literatūrā aprakstītas alerģiskas reakcijas pret bromelaīnu (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un citas ātrā tipa reakcijas ar šādām izpausmēm: bronhospazms, angioneirotiskā tūska, nātrene un gļotādas un kuņģa-zarnu trakta reakcijas). 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.

Jāņem vērā NexoBrid (proteīnus saturošu zāļu) spēja izraisīt sensibilizāciju, pacientam atkārtoti saskaroties ar bromelaīnu saturošām zālēm. NexoBrid lietošana turpmākām apdeguma traumām nav ieteicama.

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

## 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.

## Koagulopātija

Nav zināms, vai NexoBrid uzklāšanai ir jebkāda klīniski būtiska ietekme uz hemostāzi. Pēc iekšķīgas bromelaīna lietošanas kā par iespējamu iedarbību literatūrā ziņots par paātrinātu sirdsdarbību (tai skaitā tahikardiju), 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. NexoBrid klīniskās izstrādes laikā netika iegūtas norādes par palielinātu asiņošanas tendenci vai asiņošanu attīrīšanas vietā.

NexoBrid jālieto piesardzīgi pacientiem ar koagulācijas traucējumiem, samazinātu trombocītu skaitu un palielinātu asiņošanas risku citu iemeslu, piemēram, peptiskās čūlas vai sepses dēļ. Pacienti jāuzrauga, lai atklātu iespējamās koagulācijas traucējumu pazīmes.

## 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 NexoBrid, 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 NexoBrid uzklāšanas jānoņem visi lokāli uzklātie antibakteriālie līdzekļi. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var ietekmēt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar NexoBrid.

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 lietojamās zāles, kas ietekmē koagulāciju, jāievēro piesardzība un jāveic pacienta uzraudzība. Skatīt arī 4.4 apakšpunktā.

Pēc absorbcijas NexoBrid darbojas kā P 450 2C8 (CYP2C8) un P450 2C9 (CYP2C9) citohroma inhibitori. Tas jāņem vērā, ja NexoBrid 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 izmantoto antibakteriālo līdzekļu (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) uzklāšana var samazināt NexoBrid efektivitāti (skatīt 4.4 apakšpunktu).

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

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

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 NexoBrid lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai atbilstoši novērtētu NexoBrid potenciālu ietekmēt embrija/augļa attīstību, nav pietiekami (skatīt 5.3 apakšpunktā).

Tā kā droša NexoBrid lietošana grūtniecības laikā vēl nav pierādīta, NexoBrid 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 NexoBrid ietekmi uz fertilitāti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav piemērojama.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Pēc NexoBrid lietošanas visbiežāk ziņotās nevēlamās blaknes ir lokālas sāpes un īslaicīgs drudzis/hipertermija. Ja NexoBrid lietoja režīmā, kas ietvēra ieteicamos profilaktiskos sāpju mazināšanas pasākumus atbilstoši standarta praksei plašai pārsēju maiņai apdegumu pacientiem, kā arī ārstēšanas zonas pārklāšanu ar antibakteriālā līdzekļi samitrinātu pārsēju pirms NexoBrid uzklāšanas un pēc tās (skatīt 4.2 apakšpunktā), par sāpēm tika ziņots 3,6% pacientu, par drudzi/hipertermiju – 19,1% pacientu. Sāpju un drudža/hipertermijas sastopamības biežums bija lielāks, neizmantojot šos piesardzības pasākumus (skatīt turpmāk).

##### Nevēlamo blakņu 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 NexoBrid lietošanu kreveles noņemšanai no dziļiem daļēja ādas biežuma vai pilna ādas biežuma apdegumiem, lietojot režīmu ar lokālu antibakteriālo līdzekļu profilaksi, ieteicamiem pretsāpju līdzekļiem, kā arī brūces zonas pārklāšanu pēc NexoBrid uzklāšanas uz 4 stundām ar noslēdzošu pārsēju, lai nofiksētu NexoBrid uz brūces.

Zvaigznīte (\*) norāda, ka zem nevēlamo blakņu saraksta sniegta papildu informācija par attiecīgo nevēlamo blakni.

#### *Infekcijas un infestācijas*

Bieži: brūces infekcija

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: brūces komplikācijas\*

#### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Ļoti bieži: drudzis/hipertermija\*

Bieži: lokālas sāpes\*

#### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Nav zināmi: smagas alergiskas reakcijas, tostarp anafilakse

#### Atsevišķu nevēlamo blakņu raksturojums

##### *Drudzis/hipertermija*

Pētījumos, kuros izmantoja ārstēšanas zonas standarta pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju pirms NexoBrid uzklāšanas un pēc tās (skatīt 4.2 apakšpunktā), par drudzi vai hipertermiju tika ziņots 19,1% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 15,8% kontroles pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši standarta aprūpei. NexoBrid grupā notikums tika klasificēts kā viegls, vidēji smags vai smags attiecīgi 9,1%, 9,1% un 0% pacientu.

Pētījumos, kuros neizmantoja pārklāšanu ar antibakteriālā līdzeklī samitrinātu pārsēju, par drudzi vai hipertermiju tika ziņots 35,6% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 18,6% kontroles pacientu.

NexoBrid grupā notikums tika klasificēts kā viegls, vidēji smags vai smags attiecīgi 30,0%, 5,6% un 1,1% pacientu.

##### *Sāpes*

Pētījumos, kuros standarta NexoBrid lietošanas shēma ietvēra ieteicamu profilaktisku atsāpināšanu plašas pārsēju maiņas gadījumā apdegumu pacientiem (skatīt 4.2 apakšpunktā), par lokālām sāpēm tika ziņots 3,6% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 4,0% kontroles pacientu, kuri tika ārstēti atbilstoši standarta aprūpei. NexoBrid grupā notikums tika klasificēts kā viegls, vidēji smags vai smags attiecīgi 0,9%, 0,9% un 1,8% pacientu.

Pētījumos, kuros ar NexoBrid ārstētiem pacientiem atsāpināšanu veica pēc nepieciešamības, par lokālām sāpēm tika ziņots 23,3% pacientu, kuri lietoja NexoBrid, un 11,4% kontroles pacientu. NexoBrid grupā notikums tika klasificēts kā viegls, vidēji smags vai smags attiecīgi 6,7%, 7,8% un 8,9% pacientu.

##### *Brūces komplikācijas*

2. fāzes un 3. fāzes klīniskajos pētījumos NexoBrid grupā biežāk bija sastopamas noteikta veida brūces komplikācijas salīdzinājumā ar grupu, kas tika ārstēta atbilstoši pētījuma centra Standarta aprūpei (SA). Šīs komplikācijas ietvēra: brūces padziļināšanos vai izzūšanu (dekompozīciju) 5 pacientiem (2,4%) NexoBrid grupā un 0 pacientiem SA grupā, kā arī (daļēju) transplantāta nepieaugšanu 6 pacientiem (2,9%) NexoBrid grupā un 2 pacientiem (1,6%) SA grupā (skatīt 4.4 apakšpunktā).

#### Vispārējas infekcijas

2. fāzes un 3. fāzes klīniskajos pētījumos vispārējas infekcijas (nesaistītas ar brūci, piem., urīnceļu infekcijas, vīrusu infekcijas) biežāk bija sastopamas NexoBrid grupā (0,147 notikumi uz pacientu) salīdzinājumā ar grupu, kas tika ārstēta atbilstoši SA (0,079 notikumi uz pacientu).

#### Pediatriiskā populācija

Drošuma dati par lietošanu pediatrikajā populācijā ir ierobežoti. Šie dati parāda, ka vispārējais drošuma profils bērniem no 4 gadu vecuma un pusaudžiem ir līdzīgs drošuma profilam pieaugušajiem.

#### 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

Proteolītisko enzīmu koncentrāts, kas bagātināts ar bromelaīnu, ir attīrošs līdzeklis, ko lokāli uzklāj krevels noņemšanai dziļiem daļēja ādas biezuma un pilna ādas biezuma apdegumiem.

#### Darbības mehānisms

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

#### Klīniskā efektivitāte

Klīniskās izstrādes laikā ar proteolītisko enzīmu koncentrātu, kas bagātināts ar bromelaīnu, tika ārstēti kopumā 362 pacienti.

NexoBrid efektivitāte cilvēkiem tika izvērtēta un salīdzināta ar standarta aprūpi randomizētā, daudzcentru, daudznacionālā, atklātā, apstiprinošā 3. fāzes pētījumā hospitalizētiem pacientiem ar dziļiem daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma termiskiem apdegumiem, kas nosedza 5 līdz 30% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma (KĶVL), bet kopējais apdeguma brūču laukums nebija lielāks kā 30% KĶVL.

NexoBrid (2 g/100 cm<sup>2</sup>, atbilst 0,02 g/cm<sup>2</sup>) izmantošana aprakstīta 4.2 apakšpunktā.

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

Vecuma diapazons NexoBrid 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 biezuma brūcēm, kurām bija nepieciešama ekscīzija vai dermabrāzija, un
- procentuālā attiecība dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm, kurām tika veikta ādas autotransplantācija.

Šo mērķa kritēriju varēja izvērtēt tikai dziļām daļēja ādas biezuma brūcēm bez pilna ādas biezuma bojājuma zonām, jo pilna ādas biezuma 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
<b>Dziļās daļēja ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)</b>			
Brūču skaits	106	88	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	15,1%	62,5%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % <sup>1</sup> (vidējais ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Dziļās daļēja ādas biezuma brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija*</b>			
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
<b>Dziļās daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)</b>			
Brūču skaits	163	170	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	24,5%	70,0%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % <sup>1</sup> (vidējais ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai (laiks pēc IP**)</b>			
Pacientu skaits <sup>2</sup>	70	78	
Dienas līdz pēdējās brūces slēgšanai (vidējais ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Laiks līdz veiksmīgai krevels noņemšanai</b>			
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 krevels noņemšanu	7	8	

<sup>1</sup> Noteikts pirmajā reizē, ja bijusi vairāk nekā viena operācijas reize.

<sup>2</sup> 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

Turpmākajā tabulā attēloti jaukto brūču rezultāti. Jaukto brūču salīdzinājumi jāinterpretē piesardzīgi, jo tie pamatojas uz datiem par grupām, kas nav pilnībā randomizētas un brūces, kas ārstētas ar NexoBrid, bija kopumā lielākas un tām bija lielāks pilna ādas biezuma laukums.

#### Jauktas brūces (daļēja ādas biezuma un pilna ādas biezuma laukumi), kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)

	<b>NexoBrid (Brūču skaits)</b>	<b>SOC (Brūču skaits)</b>
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, %	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

#### Jauktas brūces (daļēja ādas biezuma un pilna ādas biezuma laukumi) ar ādas autotransplantāciju

	<b>NexoBrid (Brūču skaits)</b>	<b>SOC (Brūču skaits)</b>
<b>Visu jaukto brūču sākotnējais raksturojums</b>	48 brūces	60 brūces
<b>Lielums:</b> vidējais KĶVL, %	7,43	6,33
<b>Dziļums:</b>		
Virspusējas (KĶVL, %)	0,67	0,92
DPT (KĶVL, %)	3,85	3,13
FT (KĶVL, %)	2,90	2,29
Ar ādas autotransplantātu	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
Brūces laukums, kuram veikta ādas autotransplantācija, %	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Turpmākajā tabulā attēlots laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai, sākot no attīrīšanas sākuma.\*

<b>Brūces veids</b>	<b>NexoBrid</b>	<b>SA</b>
	<b>Dienas (vidējais ± SD) (Brūču skaits)</b>	<b>Dienas (vidējais ± SD) (Brūču skaits)</b>
Visas brūces (ITT <sup>1</sup> )	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Brūces bez ādas autotransplantācijas (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Brūces ar ādas autotransplantāciju (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Dziļas daļēja ādas biezuma brūces	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Pilna ādas biezuma brūces	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Jauktas brūces	40,2 ± 17,1	27,7 ± 15,8

(dziļas daļēja ādas biezuma un pilna ādas biezuma)	(44)	(59)
Jauktas brūces bez ādas autotransplantācijas	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Jauktas brūces ar ādas autotransplantāciju	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

\*Šie salīdzinājumi jāinterpretē piesardzīgi, jo tie pamatojas uz grupām, kas nav pilnībā randomizētas.

<sup>1</sup> ITT (*Intent To Treat* (plānotais ārstējamo pacientu skaits) populācija) – visi randomizētie pacienti Atšķirības laikā līdz pilnīgai brūces slēgšanai galvenokārt saistītas ar ārsta izmantoto brūces aprūpes stratēģiju – ja mēģina līdz minimumam samazināt ādas transplantāciju un ļauj brūces zonām, uz kurām joprojām ir derma, spontāni epitelizēties, var pagarināties laiks līdz pirmajai ādas autotransplantācijai (laiks līdz ādas autotransplantācijai: NexoBrid: 14,7 dienas salīdzinājumā ar SA: 5,9 dienas), tādējādi pagarinot arī laiku līdz pilnīgai brūces slēgšanai.

#### *Pediātriskā populācija*

Turpmāk apkopoti šajā pētījumā noteiktie efektivitātes rādītāji, kas iegūti no bērnu un pusaudžu apakšgrupas analīzes. Pieejamie dati ir ierobežoti un NexoBrid nedrīkst lietot pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

	<b>NexoBrid</b>	<b>SOC</b>	<b>p-value</b>
<b>Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)</b>			
Brūču skaits	23	22	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	21,7%	68,2%	0,0017
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % <sup>1</sup> (vidējais ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
<b>Dziļas daļēja ādas biezuma brūces, kurām veikta ādas autotransplantācija*</b>			
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
<b>Dziļas daļēja ādas biezuma un/vai pilna ādas biezuma brūces, kurām bija nepieciešama ekscīzija/dermabrāzija (operācija)</b>			
Brūču skaits	29	41	
Brūces, kurām nepieciešama operācija, %	20,7%	78%	<0,0001
Brūces laukums, kuram veikta ekscīzija vai dermabrāzija, % <sup>1</sup> (vidējais ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
<b>Laiks līdz pilnīgai brūces slēgšanai (laiks pēc IP**)</b>			
Pacientu skaits <sup>2</sup>	14	15	
Dienas līdz pēdējās brūces slēgšanai (vidējais ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Laiks līdz veiksmīgai krevēles noņemšanai</b>			
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	0	1	

par veiksmīgu kreveles noņemšanu			
----------------------------------	--	--	--

<sup>1</sup> Noteikts pirmajā reizē, ja bijusi vairāk nekā viena operācijas reize.

<sup>2</sup> Visi randomizētie pacienti, kuriem bija pieejami dati par pilnīgu brūces slēgšanos.

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

\*\* Informētā piekrišana

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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Sistēmiskās absorbcijas apjoms no apdeguma brūces,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC un no NexoBrid izdalītā bromelaīna  $t_{1/2}$  ir pētīts 16 apdegumu pacientiem ar daļēja ādas biežuma (vidēji dziļiem dermas un dziļiem dermas) termiskiem apdegumiem. Vidējais KĶVL bija 10%. 60% ārstēto brūču bija daļēja ādas biežuma un/vai pilna ādas biežuma brūces. NexoBrid tika uzklāts apdeguma brūcei vienu reizi šādā devā: 2 g NexoBrid pulveris/20 g gels/100 cm<sup>2</sup> ādas.

NexoBrid koncentrācija serumā tika noteikta, izmantojot modificētu divpusējo (*sandwich*) elektrohemiluminiscences (EHL) imunoloģisko analīzi.

Izmantotā NexoBrid proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu, kopējās devas diapazons bija no 5 līdz 30 g. 4 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 5, 9, 12 un 17 g devu, tika iegūtas norādes par izteikti lielāku sistēmisko absorbciju.

15 pacientu grupai  $C_{max}$  bija  $6\ 020 \pm 5\ 020$  ng/ml (vidējais  $\pm$  SD); diapazons no 888 līdz 15 700 ng/ml. 4 pacientiem, kuriem tika iegūtas norādes par lielāku absorbciju, devas koriģētais  $C_{max}$  bija diapazonā no 788 līdz 900 ng/ml uz vienu gramu NexoBrid. Pārējiem pacientiem devas koriģētais  $C_{max}$  bija diapazonā no 141 līdz 523 ng/ml uz vienu gramu NexoBrid.

Lietojot NexoBrid atbilstoši apstiprinātajiem nosacījumiem, cilvēkam iespējams sasniegt  $C_{max}$  40  $\mu$ g/ml, ja pieņem, ka FK ir izvērtēta tikai pacientiem ar plašiem virspusējiem apdegumiem, kas zāles saņēmuši pusi no maksimālās devas.

AUC no lietošanas brīža līdz 48 stundām pēc lietošanas ( $AUC_{last}$ ) bija  $43\ 400 \pm 46\ 100$  ngh/ml (vidējais  $\pm$  SD) 15 pacientu grupai; diapazons no 4 560 līdz 167 000 ngh/ml. Pacientiem, kuriem tika iegūtas norādes par lielāku absorbciju, devas koriģētais (uz vienu gramu NexoBrid)  $AUC_{last}$  bija no diapazonā no 4 500 līdz 9 820 ngh/ml uz vienu gramu NexoBrid. Pārējiem pacientiem devas koriģētais  $AUC_{last}$  bija diapazonā no 887 līdz 3 930 ngh/ml uz vienu gramu NexoBrid.

Šie  $C_{max}$  un  $AUC_{last}$  rezultāti norāda, ka sistēmiskā absorbcija var būt atkarīga gan no uzklātās NexoBrid devas (proporcionāla pārklātajam brūces laukumam), gan citiem, pacientam specifiskiem faktoriem.

10 no 15 pacientiem  $T_{max}$  bija 2 stundas, bet 5 pacientiem  $T_{max}$  bija 4 stundas.

### Izkliede

Atbilstoši literatūras datiem plazmā aptuveni 50% bromelaīna saistās ar cilvēka plazmas antiproteināzēm  $\alpha_2$ -makroglobulīnu un  $\alpha_1$ -antihimotripsīnu.

### Eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods (noteikts, izmantojot datus no 16 līdz 48 stundām pēc devas uzklāšanas 12 pacientiem) bija  $11,7 \pm 3,5$  stundas (vidējais  $\pm$  SD); diapazons no 8,5 līdz 19,9 stundām.

### *Pediātriskā populācija*

Farmakokinētikas rādītāji un absorbcijas apjoms bērniem nav pētīts.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

NexoBrid novēroja labu panesamību, uzklājot nebojātai pundurcūku ādai, bet tas 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 NexoBrid 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 NexoBrid 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

NexoBrid pulveris

Amonija sulfāts

Etiķskābe

Gels

Karbomērs 980

Bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts

Nātrijs hidroksīds

Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Pirms NexoBrid uzklāšanas no brūces jānotīra lokāli uzklātas zāles (piemēram, sudraba sulfadiazīns vai povidona jods) un brūce jāiztīra. Antibakteriālo līdzekļu atliekas var ietekmēt NexoBrid aktivitāti un samazināt tā efektivitāti.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### 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.

Nesasaldēt.

### **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. Tas jāņem vērā, sajaucot NexoBrid pulveri ar gelu. Pulveri nedrīkst ieelpot. Skatīt arī 4.4 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, NexoBrid jānoskalo ar ūdeni.

#### NexoBrid gela sagatavošana (pulvera un gela sajaukšana)

- NexoBrid 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. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

MediWound Germany GmbH  
Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Vācija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/803/002

## **9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. 18. decembrī  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. 10. novembrī

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**



## **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

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
D-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**

### Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

### Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī apstiprinātajai RPP versijai un jāveic atbilstoši RPP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*).

Saskaņā ar *CHMP* vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska pārvaldības sistēmām, papildināts RPP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (*PADZ*).

Turklāt, papildināts RPP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

### PADZ

Zāļu *PADZ* ciklam jāatbilst standarta prasībām kamēr *CHMP* nenolemj citādi.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

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:

<b>Apraksts</b>	<b>Paredzētais beigu datums</b>
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.	31/12/2020

### **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  
65428 Rüsselsheim  
Vācija

**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: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs} >

## **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 hidrogēnfosfāts, 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  
65428 Rüsselsheim  
Vācija

**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: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs} >



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

NexoBrid pulveris (flakons)

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NexoBrid 2 g pulveris

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

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  
65428 Rüsselsheim  
Vācija

**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**

<Nav piemērojams.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

<Nav piemērojams.>

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

NexoBrid pulveris (flakons)

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NexoBrid 5 g pulveris

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

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  
65428 Rüsselsheim  
Vācija

**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**

<Nav piemērojams.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

<Nav piemērojams.>

## **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 hidroģēnfosfāts, 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

65428 Rüsselsheim

Vācija

**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**

<Nav piemērojams.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

<Nav piemērojams.>

## **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

65428 Rüsselsheim

Vācija

**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**

<Nav piemērojams.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

<Nav piemērojams.>



## **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.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

#### **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 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 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, 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 inaktivē aknu enzīms, 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.

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 pulveri, kas sajaukts ar 20 g gela, uzklāj 100 cm<sup>2</sup> apdeguma brūces laukumam. 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 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.
- Flakonu ar NexoBrid pulveri, gela pudeli un sagatavoto NexoBrid drīkst lietot tikai vienam pacientam.

### **Ja esat lietojis pārāk daudz NexoBrid**

Ja uz brūces ir uzklāts pārāk daudz NexoBrid, 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 biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Drudzis

Biežas blakusparādības (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 izzūšana, sadalīšanās un ādas transplantātu nespēja atbilstoši sadzīt

## **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: 2 g, kas pēc sajaukšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu. Citas sastāvdaļas ir: pulverī amonija sulfāts un etiķskābe un 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 (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 un ražotājs**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks  
MediWound Germany GmbH  
Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Vācija

Ražotājs:  
Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
D-48155 Münster  
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

MediWound GmbH  
Tél/Tel: +800 22232425

**България**

MediWound GmbH  
Тел: +800 22232425

**Česká republika**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Danmark**

MediWound GmbH  
Tlf: +800 22232425

**Deutschland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Eesti**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ελλάδα**

MediWound GmbH  
Τηλ: +2111990962

**España**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**France**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**Lietuva**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Luxembourg/Luxemburg**

MediWound GmbH  
Tél/Tel: +800 22232425

**Magyarország**

MediWound GmbH  
Tel.: +800 22232425

**Malta**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Nederland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Norge**

MediWound GmbH  
Tlf: +800 22232425

**Österreich**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Polska**

MediWound GmbH  
Tel.: +800 22232425

**Portugal**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Hrvatska**

MediWound GmbH  
Tel: +15517564

**România**

MediWound GmbH  
Tel: +40 0312295632

**Ireland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Slovenija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ísland**

MediWound GmbH  
Sími: +800 22232425

**Slovenská republika**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Italia**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Suomi/Finland**

MediWound GmbH  
Puh/Tel: +800 22232425

**Κύπρος**

MediWound GmbH  
Τηλ: +800 22232425

**Sverige**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Latvija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**United Kingdom**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <{mēnesis GGGG}>.

**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).
- 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 ietekmēt 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 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.
- 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*

- 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 salipšana 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*

- 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 pseidokrevels, 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. Tas jāņem vērā, sajaucot NexoBrid pulveri ar gelu.

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.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

#### **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 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 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, 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 inaktivē aknu enzīms, 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.

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 pulveri, kas sajaukts ar 50 g gela uzklāj 250 cm<sup>2</sup> apdeguma brūces laukumam. 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 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.
- Flakonu ar NexoBrid pulveri, gela pudeli un sagatavoto NexoBrid drīkst lietot tikai vienam pacientam.

### **Ja esat lietojis pārāk daudz NexoBrid**

Ja uz brūces ir uzklāts pārāk daudz NexoBrid, 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 biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Drudzis

Biežas blakusparādības (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 izzūšana, sadalīšanās un ādas transplantātu nespēja atbilstoši sadzīt

## **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.  
Nesasadzēt.

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: 5 g, kas pēc sajaukšanas atbilst 0,09 g/g proteolītisko enzīmu koncentrāta, kas bagātināts ar bromelaīnu. Citas sastāvdaļas ir: pulverī amonija sulfāts un etiķskābe un gelā karbomērs 980, bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, 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 (iekāojumā 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 un ražotājs**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks  
MediWound Germany GmbH  
Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Vācija

Ražotājs:  
Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
D-48155 Münster  
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

MediWound GmbH  
Tél/Tel: +800 22232425

**България**

MediWound GmbH  
Тел: +800 22232425

**Česká republika**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Danmark**

MediWound GmbH  
Tlf: +800 22232425

**Deutschland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Eesti**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ελλάδα**

MediWound GmbH  
Τηλ: +2111990962

**España**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**France**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**Hrvatska**

MediWound GmbH  
Tel: +15517564

**Lietuva**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Luxembourg/Luxemburg**

MediWound GmbH  
Tél/Tel: +800 22232425

**Magyarország**

MediWound GmbH  
Tel.: +800 22232425

**Malta**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Nederland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Norge**

MediWound GmbH  
Tlf: +800 22232425

**Österreich**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Polska**

MediWound GmbH  
Tel.: +800 22232425

**Portugal**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**România**

MediWound GmbH  
Tel: +40 0312295632

**Ireland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ísland**

MediWound GmbH  
Sími: +800 22232425

**Italia**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Κύπρος**

MediWound GmbH  
Τηλ: +800 22232425

**Latvija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Slovenija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Slovenská republika**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Suomi/Finland**

MediWound GmbH  
Puh/Tel: +800 22232425

**Sverige**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**United Kingdom**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <{mēnesis GGGG}>.**

**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).
- 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 ietekmēt 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 nejausu 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.
- 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*

- 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 salipšana 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*

- 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 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 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. Tas jāņem vērā, sajaucot NexoBrid pulveri ar gelu.

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.