ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NexoBrid 5 g proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 5 g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, co odpowiada 0,09 g/g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę po zmieszaniu (5 g/55 g żelu).

Enzymy proteolityczne są mieszaniną enzymów z łodygi ananasa (*Ananas comosus*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu
Proszek ma barwę złamanej bieli lub lekko żółtobrązową. Żel jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy NexoBrid jest wskazany do stosowania w celu usuwania martwych tkanek we wszystkich grupach wiekowych pacjentów z głębokimi oparzeniami termicznymi pośredniej i pełnej grubości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy powinien być stosowany wyłącznie przez wyszkolony fachowy personel medyczny w specjalistycznych ośrodkach leczenia oparzeń.

<u>Dawkowanie</u>

Dorośli
5 g proszku w 50 g żelu jest nakładane na 2,5% całkowitej powierzchni ciała (ang. total body surface area, TBSA), co odpowiada około 450 cm^2 u osoby dorosłej, o grubości warstwy żelu od 1,5 do 3 mm.

Produktu leczniczego NexoBrid nie należy stosować żelu na więcej niż 15% TBSA (całkowita powierzchnia ciała) (patrz również punkt 4.4, Koagulopatia).

Dzieci i młodzież
Dzieci i młodzież (od urodzenia do 18 lat)
U dzieci i młodzieży w wieku 4-18 lat produktu leczniczego NexoBrid nie należy nakładać na powierzchnię większą niż 15% TBSA.
U dzieci w wieku 0-3 lat tego produktu leczniczego nie należy nakładać na powierzchnię większą niż 10% TBSA.

Należy pozostawić go w kontakcie z raną oparzeniową na okres 4 godzin. Istnieją bardzo ograniczone informacje na temat stosowania tego produktu leczniczego w miejscach, w których pozostała martwa tkanka po pierwszej aplikacji.
Nie zaleca się drugiej i kolejnej aplikacji.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Zaburzenia czynności nerek

Brak informacji na temat stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy dokładnie monitorować takich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak informacji na temat stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy dokładnie monitorować takich pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) jest ograniczone. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

Przed zastosowaniem proszek należy zmieszać z podłożem żelowym w celu uzyskania jednolitego żelu. Instrukcja dotycząca mieszania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Po wymieszaniu żel należy nanieść na czystą, wolną od keratyny (usunąć pęcherze) i wilgotną powierzchnię rany.

Każdą fiolkę, podłoże żelowe oraz sporządzony żel należy stosować tylko jeden raz.

Przed naniesieniem żelu należy usunąć z rany miejscowo zastosowane produkty lecznicze (takie jak sól srebrowa sulfadiazyny czy jodopowidon) i oczyścić ranę, ponieważ martwe tkanki nasycone produktami leczniczymi i ich pozostałości zmniejszają działanie produktu leczniczego i zmniejszają jego skuteczność.

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego przed nałożeniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Podczas mieszania tego produktu leczniczego z podłożem żelowym konieczne jest odpowiednie obchodzenie się z produktem, w tym noszenie rękawic i odzieży ochronnej, a także okularów ochronnych i maski chirurgicznej (patrz punkt 4.4). Proszku nie należy wdychać, patrz punkt 6.6.

Przygotowanie pacjenta i obszaru rany
Tym produktem leczniczym może być leczona łączna powierzchnia rany wynosząca nie więcej niż 15% TBSA (patrz również punkt 4.4, Koagulopatia).

- Enzymatyczne oczyszczanie jest bolesnym zabiegiem i wymaga podania odpowiednich leków przeciwbólowych i (lub) znieczulenia. Leczenie przeciwbólowe musi być zastosowane zgodnie z powszechnym postępowaniem w przypadku zmiany rozległego opatrunku; powinno się ono rozpocząć co najmniej 15 minut przed zastosowaniem tego produktu leczniczego.
- Rana musi być dokładnie oczyszczona i z jej obszaru musi być usunięta powierzchniowa warstwa keratyny lub pęcherze, ponieważ keratyna izoluje martwą tkankę od bezpośredniego kontaktu z żelem i uniemożliwia jej usunięcie przy pomocy tego produktu leczniczego.
- Opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym musi być nałożony na 2 godziny.
- Przed naniesieniem żelu wszystkie miejscowo zastosowane przeciwbakteryjne produkty lecznicze muszą być usunięte. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą zmniejszać działanie tego produktu leczniczego zmniejszając jego skuteczność.
- Obszar, z którego ma być usunięta martwa tkanka, musi być otoczony klejącą barierą jałowej maści parafinowej poprzez naniesienie w odległości kilku centymetrów na zewnątrz leczonego obszaru (używać dozownika). Nie może dojść do kontaktu warstwy parafinowej z leczonym

obszarem, aby zapobiec przykryciu martwej tkanki i w ten sposób jej odizolowanie od bezpośredniego kontaktu z żelem.
Aby zapobiec możliwemu podrażnieniu otartej skóry poprzez nieumyślny kontakt z żelem i możliwemu krwawieniu z łożyska rany, obszary bardzo zranione, takie jak rany szarpane lub nacięcia odbarczające (escharotomia), należy chronić warstwą jałowej, tłustej maści lub tłustym opatrunkiem (np. opatrunek z gazy nasączonej parafiną).

- Rana oparzeniowa musi być spryskana jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Podczas stosowania produktu rana musi być wilgotna.

Naniesienie produktu leczniczego

- Należy zwilżyć obszar, który ma być poddany działaniu produktu, spryskując go jałowym roztworem soli fizjologicznej na obszarze ograniczonym klejącą barierą z tłustej maści.
- W ciągu 15 minut mieszania żel musi być naniesiony na nawilżoną ranę oparzeniową w warstwie o grubości od 1,5 do 3 milimetrów.
- Następnie rana musi być przykryta jałowym okluzyjnym opatrunkiem foliowym przylegającym do bariery jałowego klejącego materiału, zastosowanego zgodnie z powyższą instrukcją (patrz *Przygotowanie pacjenta i obszaru rany*). Produkt leczniczy musi wypełniać cały opatrunek okluzyjny i należy zadbać o to, aby nie pozostało pod nim powietrze. Delikatnie przycisnąć opatrunek okluzyjny w obszarze kontaktu z klejącą barierą, aby zapewnić przyleganie folii okluzyjnej do jałowej bariery klejącej i uzyskać całkowite pokrycie żelem obszaru leczonego.
- Opatrzona w ten sposób rana musi być przykryta luźnym, grubym puszystym opatrunkiem, przymocowanym bandażem.
- Opatrunek musi pozostać na miejscu przez 4 godziny.

Usuwanie produktu leczniczego

- Usuwanie tego produktu leczniczego jest bolesnym zabiegiem i wymaga podania odpowiednich leków przeciwbólowych i (lub) znieczulenia. Co najmniej na 15 minut przed usunięciem żelu muszą być podane odpowiednie przeciwbólowe produkty lecznicze.
- Po 4 godzinach leczenia produktem leczniczym opatrunek okluzyjny musi być zdjęty z zastosowaniem technik aseptycznych.
- Bariera klejąca musi być usunięta przy użyciu jałowego narzędzia o tępych krawędziach (np. szpatułki lekarskiej).
- Rozpuszczona martwa tkanka musi być usunięta z rany poprzez ścieranie jej jałowym narzędziem o tępych krawędziach.
- Rana musi być dokładnie wytarta, najpierw dużą suchą jałową gazą lub serwetą, a następnie jałową gazą lub serwetą nasączoną jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Leczony obszar musi być wycierany aż do pojawienia się różowawej powierzchni z krwawiącymi punktami lub białawej tkanki. Wycieranie nie doprowadzi do usunięcia przylegającej nierozpuszczonej martwej tkanki w obszarach, gdzie nadal pozostała.
- Opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym musi być nałożony na kolejne 2 godziny.

Pielęgnacja rany po oczyszczeniu

- Oczyszczony obszar musi być niezwłocznie przykryty tymczasowym lub stałym zamiennikiem skóry lub opatrunkiem w celu zapobiegania wysuszeniu i (lub) powstaniu rzekomej martwej tkanki i (lub) zakażenia.
- Przed zastosowaniem stałego pokrycia skóry lub tymczasowego zamiennika skóry na świeżo oczyszczonym enzymatycznie obszarze musi być zastosowany nawilżający opatrunek wysychający.
- Przed zastosowaniem przeszczepów lub opatrunku pierwotnego oczyszczone dno rany musi być oczyszczone i odświeżone, np. przez szczotkowanie lub skrobanie, w celu zapewnienia przyczepności opatrunku.
- Rany z obszarami oparzeń pełnej grubości i głębokich oparzeń muszą być poddane przeszczepowi autologicznemu jak najszybciej po oczyszczeniu. Wymagane jest również staranne rozważenie umieszczenia stałego pokrycia skóry (np. przeszczepów autologicznych) na głębokich ranach z oparzeniami pośredniej grubości wkrótce po oczyszczeniu (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na ananasy lub papaję/papainę (patrz również punkt 4.4) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

Należy brać pod uwagę możliwość powodowania uczulenia przez ten produkt leczniczy (produkt białkowy). Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji (z objawami, takimi jak: wysypka, rumień, niedociśnienie, tachykardia) u pacjentów, u których stosowano oczyszczanie tym produktem leczniczym (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach uznano, że związek przyczynowy z tym produktem leczniczym był możliwy, jednak należy również rozważyć ewentualne uczulenie na równocześnie stosowane inne produkty lecznicze, takie jak opioidowe leki przeciwbólowe.
W literaturze opisywano reakcje alergiczne na wdychaną bromelainę (w tym reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z objawami, takimi jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, odczyny błony śluzowej i żołądkowo-jelitowe). W badaniu oceniającym ilość cząstek unoszących się w powietrzu podczas przygotowania podłoża żelowego tego produktu leczniczego nie stwierdzono zagrożenia zawodowego.
Ponadto zgłaszano przypadki skórnej reakcji alergicznej typu opóźnionego (zapalenie czerwieni wargowej) po długotrwałej ekspozycji skórnej (płyn do płukania jamy ustnej), jak również podejrzenie uczulenia po ekspozycji doustnej oraz wielokrotnej ekspozycji zawodowej dróg oddechowych.
Przed rozpoczęciem podawania należy przeprowadzić wywiad w zakresie wcześniejszych uczuleń (patrz punkty 4.3 i 6.6).

Ekspozycja skóry

W razie ekspozycji skóry należy spłukać wodą produkt leczniczy, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo uczulenia skóry (patrz punkt 6.6).

Nadwrażliwość krzyżowa

W literaturze opisano krzyżową nadwrażliwość między bromelainą a papają/papainą, jak również białkami lateksowymi (znaną jako zespół lateksowo-owocowy), jadem pszczelim oraz pyłkami drzewa oliwnego.

Znieczulenie

Enzymatyczne oczyszczanie jest bolesnym zabiegiem i może być stosowane dopiero po podaniu odpowiednich leków przeciwbólowych i (lub) znieczulenia.

Rany oparzeniowe, w przypadku których nie zaleca się stosowania produktu leczniczego

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego na:
- penetrujące rany oparzeniowe, w obrębie których podczas oczyszczania są lub mogłyby być narażone materiały obce (np. implanty, kardiostymulatory i sztuczne przetoki) i (lub) struktury anatomiczne (np. większe naczynia, oczy);
- rany po oparzeniach chemicznych;

- rany zanieczyszczone radioaktywnymi i innymi niebezpiecznymi substancjami w celu uniknięcia nieprzewidzianych reakcji z produktem i zwiększonego ryzyka rozprzestrzeniania się szkodliwej substancji.
- oparzenia stopy u pacjentów z cukrzycą i u pacjentów z okluzyjną chorobą naczyń
- oparzenia prądem elektrycznym.

Oparzenia, odnośnie których nie ma doświadczenia lub jest ono ograniczone

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania tego produktu leczniczego na oparzenia krocza i narządów płciowych.

Stosowanie u pacjentów z chorobą sercowo-płucną i chorobą płuc

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą sercowo-płucną i chorobą płuc, w tym z urazem oparzeniowym płuc i podejrzeniem urazu oparzeniowego płuc.

Stosowanie u pacjentów z żylakami

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności na obszarach z żylakami, aby uniknąć nadżerek ściany żylaków oraz ryzyka krwawienia.

Rany oparzeniowe twarzy

Istnieją doniesienia w literaturze na temat skutecznego stosowania tego produktu leczniczego na rany oparzeniowe twarzy. Chirurg kombustiolog bez doświadczenia w zakresie używania tego produktu leczniczego nie powinien rozpoczynać używania go na rany oparzeniowe twarzy. Ten produkt leczniczy musi być stosowany z zachowaniem ostrożności u takich pacjentów.

Ochrona oczu

Należy unikać bezpośredniego kontaktu z oczami. W czasie leczenia oparzeń twarzy konieczna jest dokładna ochrona oczu poprzez zastosowanie tłustej maści okulistycznej na oczy i przylegającej bariery z tłustej maści wokół oczu w celu odizolowania i zakrycia oczu warstwą okluzyjną.
W przypadku kontaktu oczu z produktem należy przepłukiwać oczy dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. Zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego przed i po oczyszczeniu rany.

Wchłanianie ogólnoustrojowe

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę jest wchłaniany ogólnoustrojowo z obszarów ran oparzeniowych (patrz punkt 5.2).
Dane farmakokinetyczne na temat stosowania produktu na powierzchnię większą niż 15% TBSA są ograniczone. Ze względów bezpieczeństwa (patrz również punkt 4.4, Koagulopatia) nie należy stosować tego produktu leczniczego na więcej niż 15% TBSA u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 4-18 lat.
U dzieci w wieku 0-3 lat tego produktu leczniczego nie należy nakładać na powierzchnię większą niż 10% TBSA.

Zapobieganie powikłaniom ran

Podczas stosowania produktu leczniczego należy przestrzegać ogólnych zasad prawidłowej pielęgnacji ran oparzeniowych. Dotyczy to również odpowiedniego pokrycia eksponowanej tkanki (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych rany z widocznymi pozostałościami skóry pozostawiono do wygojenia przez spontaniczną epitelializację. W kilku przypadkach nie wystąpiło odpowiednie gojenie i w późniejszym terminie wymagane było wykonanie przeszczepu autologicznego, prowadząc do opóźnień zamknięcia rany, co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem powikłań związanych z raną. Z tego powodu rany

z obszarami oparzeń pełnej grubości i głębokich oparzeń, które nie będą się goić samoistnie we właściwym czasie poprzez epitelializację, należy poddać przeszczepowi autologicznemu jak najszybciej po oczyszczeniu tym produktem leczniczym (patrz punkt 5.1). Wymagane jest również staranne rozważenie umieszczenia stałego pokrycia skóry (np. przeszczepów autologicznych) na głębokich ranach z oparzeniami pośredniej grubości wkrótce po oczyszczeniu tym produktem leczniczym (patrz punkty 4.2 i 4.8).
Jak w przypadku chirurgicznie oczyszczonego dna rany, w celu zapobiegania wysuszeniu i (lub) powstaniu rzekomej martwej tkanki i (lub) zakażenia należy niezwłocznie przykryć oczyszczony obszar tymczasowym lub stałym zamiennikiem skóry lub opatrunkiem. W razie zastosowania stałego pokrycia skóry (np. przeszczepu autologicznego) lub tymczasowego zamiennika skóry (np. przeszczepu allogenicznego) na świeżo oczyszczonym enzymatycznie obszarze należy dołożyć starań, aby czyścić i odświeżać oczyszczone dno rany, np. przez szczotkowanie lub skrobanie, w celu zapewnienia przyczepności opatrunku.

Koagulopatia

Zmniejszenie agregacji płytek krwi i stężenia fibrynogenu w osoczu i umiarkowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny i czasu protrombinowego jako możliwe skutki podania doustnego bromelainy. Dane z badań *in vitro* i na zwierzętach wskazują na to, że bromelaina może również sprzyjać fibrynolizie. W czasie klinicznego opracowania produktu leczniczego nic nie wskazywało na zwiększoną skłonność do krwawień lub na krwawienia w miejscu oczyszczania.

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z niekontrolowanymi zaburzenia krzepnięcia. Należy stosować go z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe lub stosujących inne produkty lecznicze wpływające na krzepnięcie oraz u pacjentów z małą liczbą płytek krwi i zwiększonym ryzykiem krwawienia z innych przyczyn, takich jak wrzody trawienne i posocznica. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zaburzeń krzepnięcia i oznaki krwawienia.

Monitorowanie kliniczne

Oprócz rutynowego monitorowania pacjentów z oparzeniami (np. parametry czynności życiowych, stan gospodarki płynów/wody/elektrolitów, pełna morfologia krwi, stężenie albuminy w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych) należy monitorować pacjentów leczonych tym produktem leczniczym pod kątem następujących parametrów:
- podwyższenie temperatury ciała.
- objawy miejscowych i ogólnoustrojowych procesów zapalnych i zakaźnych,
- stany, które mogą zostać wywołane lub pogorszyć się przez stosowanie leków przeciwbólowych (np. rozszerzenie żołądka, nudności i ryzyko nagłych wymiotów, zaparcia) lub profilaktyki antybiotykowej (np. biegunka),
- objawy miejscowych lub ogólnoustrojowych reakcji alergicznych,
- możliwy wpływ na hemostazę (patrz wyżej).

Usunięcie miejscowo stosowanych leków przeciwbakteryjnych przed zastosowaniem tego produktu leczniczego

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego należy usunąć wszelkie miejscowo zastosowane leki przeciwbakteryjne. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą zmniejszać działanie tego produktu leczniczego zmniejszając jego skuteczność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Produkty lecznicze wpływające na krzepnięcie

Zgłaszano zmniejszenie agregacji płytek krwi i stężenia fibrynogenu w osoczu i umiarkowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny i czasu protrombinowego jako możliwe skutki podania doustnego bromelainy. Dane z badań *in vitro* i na zwierzętach wskazują na to, że bromelaina może również sprzyjać fibrynolizie. Z tego względu, w razie przepisania jednocześnie stosowanych produktów leczniczych mających wpływ na krzepliwość, konieczne jest zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjenta (patrz również punkt 4.4.).

Substraty CYP2C8 i CYP2C9

Po wchłonięciu produkt leczniczy jest inhibitorem cytochromu P450 2C8 (CYP2C8) i P450 2C9 (CYP2C9). Należy wziąć to pod uwagę, jeśli ten produkt leczniczy jest stosowany u pacjentów przyjmujących substraty CYP2C8 (w tym amiodaron, amodiachinę, chlorochinę, fluwastatynę, paklitaksel, pioglitazon, repaglinid i torasemid) i substraty CYP2C9 (w tym ibuprofen, tolbutamid, glipizyd, losartan, celekoksyb, warfarynę i fenytoinę).

Stosowane miejscowo przeciwbakteryjne produkty lecznicze

Stosowane miejscowo przeciwbakteryjne produkty lecznicze (jak np. sól srebrowa sulfadiazyny czy jodopowidon) mogą zmniejszyć skuteczność tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Fluorouracyl i winkrystyna

Bromelaina może nasilać działanie fluorouracylu i winkrystyny. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nasilonych działań toksycznych.

Inhibitory ACE

Bromelaina może nasilać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE, powodując większe niż przewidziane obniżenie ciśnienia krwi. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy monitorować ciśnienie krwi.

Benzodiazepiny, barbiturany, leki opioidowe i leki przeciwdepresyjne

Bromelaina może nasilać senność spowodowaną przez niektóre produkty lecznicze (np. benzodiazepiny, barbiturany, leki opioidowe i leki przeciwdepresyjne). Należy uwzględnić występowanie takiego działania podczas stosowania takich produktów.

Dzieci i młodzież
Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach dotyczące właściwej oceny możliwego wpływu tego produktu leczniczego na rozwój zarodka/płodu są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, ponieważ nie określono dotychczas bezpieczeństwa jego stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy przerwać karmienie piersią na co najmniej 4 dni od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego NexoBrid.

Płodność

Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu tego produktu leczniczego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w połączonej populacji dorosłych z badań MW2004, MW2005, MW2008 i MW2010 w grupie otrzymującej produkt leczniczy (łącznie 203 pacjentów) są: gorączka i ból (częstość występowania odpowiednio 13,3% i 3,9%).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w połączonej populacji dzieci i młodzieży (0-18 lat) (łącznie 89 pacjentów) z badań MW2004, MW2008 i MW2012 w grupie otrzymującej produkt leczniczy należały gorączka i ból (częstość ich występowania wynosiła odpowiednio 16,9% i 7,9%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych występujących do 3 miesięcy po zamknięciu rany

Działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości występowania:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Przedstawione poniżej częstości występowania działań niepożądanych odzwierciedlają stosowanie tego produktu leczniczego w celu usuwania martwych tkanek z głębokich oparzeń pośredniej lub pełnej grubości w schemacie leczenia z miejscową profilaktyką przeciwbakteryjną, zalecaną analgezją/znieczulenie, jak również pokryciem obszaru rany po zastosowaniu produktu leczniczego na 4 godziny opatrunkiem okluzyjnym w celu utrzymania tego produktu leczniczego na ranie.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Często: zakażenie rany, w tym zapalenie tkanki łącznej*

Zaburzenia układu immunologicznego
Często: nieciężkie reakcje alergiczne, takie jak wysypka[a]
Częstość nieznana: ciężkie reakcje alergiczne, w tym reakcja anafilaktyczna[a]

Zaburzenia serca
Często: tachykardia*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: powikłania rany*, miejscowa wysypka, miejscowy świąd,
Niezbyt często: krwiak śródskórny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: gorączka/hipertermia*
Często: miejscowy ból*

*patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej.
[a] patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Gorączka/hipertermia
W połączonej populacji osób dorosłych z badań MW2004, MW2005, MW2008 i MW2010 z rutynowym zwilżeniem roztworem przeciwbakteryjnym leczonego obszaru przed zastosowaniem i po zastosowaniu tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2) gorączkę, hipertermię i podwyższoną temperaturę ciała odnotowano u 13,3% pacjentów dorosłych leczonych tym produktem leczniczym oraz u 9,7% pacjentów w grupie otrzymującej leczenie standardowe (ang. standard of care, SOC).
We wczesnych badaniach bez zwilżenia roztworem przeciwbakteryjnym (badanie MW2001 i badanie MW2002), gorączkę i hipertermię zgłaszano (ten produkt leczniczy w porównaniu do leczenia standardowego): u 35,1% w porównaniu do 8,6% pacjentów dorosłych.
W połączonej populacji dzieci i młodzieży z badań MW2004, MW2008 i MW2012 z rutynowym nasączaniem roztworem przeciwbakteryjnym przed i po leczeniu, gorączka i hipertermia były zgłaszane u 16,9% pacjentów leczonych tym produktem leczniczym w porównaniu do 9,3% pacjentów otrzymujących leczenie standardowe.

Miejscowy ból
W połączonej populacji pacjentów dorosłych z badań MW2004, MW2005, MW2008 i MW2010, w których stosowano zalecaną profilaktyczną analgezję (zgodnie z opisem w punkcie 4.2), działania niepożądane związane z bólem zgłaszano u 3,9% pacjentów leczonych tym produktem leczniczym i u 3,5% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej leczenie standardowe.
We wczesnych badaniach przed wprowadzeniem działań zapobiegawczych (badania MW2001 i MW2002) obejmujących dorosłych pacjentów, w których analgezja była zapewniana pacjentom leczonym tym produktem leczniczym na żądanie, ból był zgłaszany u 23,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym i u 5,7% pacjentów z grupy SOC.
W połączonej populacji dzieci i młodzieży z badań MW2004, MW2008 i MW2012 (po wprowadzeniu działań zapobiegawczych), ból był zgłaszany u (pacjentów leczonych tym produktem leczniczym w porównaniu do leczenia standardowego): 7,9% w porównaniu do 9,3% pacjentów.

Zakażenie rany
W połączonej populacji pacjentów dorosłych w badaniach z rutynowo stosowanym przeciwbakteryjnym zwilżaniem obszaru leczenia przed i po zastosowaniu produktu leczniczego (badania MW2004, MW2005, MW2008 i MW2010) częstość występowania zakażenia rany była większa w grupie otrzymującej leczenie standardowe: 5,9% w grupie leczonej produktem leczniczym w porównaniu do 6,3% w grupie otrzymującej leczenie standardowe, a częstość występowania zapalenia tkanki łącznej wynosiła 1,1% w porównaniu do 0,6% odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe.
W połączonej populacji dzieci i młodzieży w badaniach MW2004, MW2008 i MW2012 częstość występowania zakażenia rany wynosiła 1,1% w grupie leczonej tym produktem leczniczym w porównaniu do 8,1% w grupie otrzymującej leczenie standardowe.

Powikłania ran
Zgłaszane powikłania rany obejmują: pogłębianie się rany, wysuszenie rany, ponowne otwieranie się rany, utratę/niepowodzenie przeszczepu.
W połączonej populacji dorosłych z badań II i III fazy, w tym badań z zastosowaniem zwilżenia roztworem przeciwbakteryjnym leczonego obszaru przed zastosowaniem i po zastosowaniu tego produktu leczniczego (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 i MW2010) z udziałem 280 pacjentów leczonych tym produktem leczniczym i 179 pacjentów otrzymujących SOC, zgłaszano następującą częstość występowania działań niepożądanych (produkt leczniczy w porównaniu do leczenia standardowego): powikłanie rany u 3,2% w porównaniu do 1,7% u pacjentów otrzymujących SOC, rozkład rany u 1,1% pacjentów w porównaniu do 0,6%, niepowodzenie/utrata przeszczepu skóry 2,9% w porównaniu do 2,2%.

W połączonej populacji tylko dzieci i młodzieży z badań MW2004, MW2008 i MW2012, powikłanie rany zgłaszano z podobną częstością (produkt leczniczy w porównaniu do leczenia standardowego): 5,6% w porównaniu do 5,8%, niepowodzenie/utrata przeszczepu skóry w grupie otrzymującej ten produkt leczniczy w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe. 1,1% w porównaniu do 2,4%.

Tachykardia
W połączonej populacji dorosłych z badań II i III fazy (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 i MW2010) u 2,9% pacjentów wystąpiła tachykardia w bliskim odstępie czasowym od leczenia tym produktem leczniczym. Nie zgłaszano żadnych przypadków tachykardii w grupie otrzymującej leczenie standardowe i w grupie otrzymującej podłoże żelowe.
W połączonej populacji dzieci i młodzieży w badań MW2004, MW2008 i MW2012 tachykardię zgłaszano z mniejszą częstością w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym (1,1%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących leczenie standardowe (3,5%).
Należy rozważyć alternatywne przyczyny tachykardii (np. ogólny stan oparzenia, zabiegi powodujące ból, gorączkę i odwodnienie).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie z badań klinicznych u dzieci i młodzieży (od noworodków do pacjentów w wieku 18 lat) obejmuje stosowanie tego produktu leczniczego w dedykowanym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą leczenie standardowe (MW2012), w której 69 pacjentów otrzymywało ten produkt leczniczy (zakres wiekowy od noworodków do pacjentów w wieku 18 lat; rozkład wiekowy, patrz punkt 5.1) i stosowanie u dzieci i młodzieży w badaniach MW2004 i MW2008, w których uczestniczyło odpowiednio 17 i 3 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (zakres wiekowy 4-17 lat).
Ogólnie profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania u dorosłych.
W związku z małą liczbą działań niepożądanych zgłaszanych w każdej grupie wiekowej, nie jest możliwe wyciągnięcie ważnych wniosków dotyczących potencjalnych różnic związanych z wiekiem pacjentów w zakresie profilu bezpieczeństwa stosowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Leczenie pacjentów z głębokimi oparzeniami pośredniej i (lub) pełnej grubości koncentratem enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, przygotowanym w postaci proszku i żelu w stosunku 1:5 (0,16 g na g zmieszanego żelu) w ramach badania klinicznego nie powodowało znacząco różnych wyników dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia koncentratem enzymów proteolitycznych wzbogaconym w bromelainę, przygotowanym w postaci proszku i żelu w stosunku 1:10 (0,09 g na 1 g zmieszanego żelu).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty do leczenia ran i owrzodzeń, enzymy proteolityczne; kod ATC: D03BA03.

Mechanizm działania

Mieszanina enzymów w tym produkcie leczniczym rozpuszcza martwe tkanki w ranie oparzeniowej. Poszczególne elementy odpowiedzialne za to działanie nie zostały zidentyfikowane. Głównym składnikiem jest bromelaina z łodygi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W czasie rozwoju klinicznego łącznie 536 pacjentów było leczonych koncentratem enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę.

Badanie DETECT (MW2010)- (IIIb fazy)

To badanie jest badaniem randomizowanym, z grupą kontrolną, z utajnieniem informacji dotyczących leczenia dla osób przeprowadzających ocenę, w trzech grupach i mającym na celu porównanie leczenia tym produktem leczniczym , standardowym leczeniem (SOC) i podłożem żelowym u dorosłych pacjentów z DPT i (lub) FT z oparzeniami termicznymi leczonymi metodami chirurgicznymi i (lub) niechirurgicznymi według uznania badaczy. Uczestnicy z grupy otrzymującej produkt leczniczy i z grupy otrzymującej podłoże żelowe, u których strup pozostawał po okresie leczenia miejscowego, otrzymywali leczenie standardowe.

Łącznie 175 uczestników było randomizowanych w stosunku 3:3:1 (ten produkt leczniczy: leczenie standardowe: podłoże żelowe) i 169 uczestników było leczonych. Mediana wieku uczestników wynosiła 41 lat, 70% uczestników było płci męskiej, a 30% płci żeńskiej.

Szesnastu pacjentów w wieku ≥ 65 lat (9,1%) włączono do badania. Siedmiu (7) (9,3%) pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy, 5 (6,7%) pacjentów w grupie otrzymującej leczenie standardowe i 4 (16%) pacjentów w grupie otrzymującej podłoże żelowe. Uczestnicy mieli jedną lub kilka docelowych ran (*ang.* target wounds, TW), które miały być leczone w zakresie usunięcia strupa. Średnia procentowa powierzchnia ciała (*ang.* body surface ara, BSA) wszystkich ran TW u uczestnika wynosiła 6,1%. U większości uczestników (82%) była jedna lub dwie rany TW.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość całkowitego (>95%) usunięcia martwych tkanek w porównaniu z nośnikiem żelowym. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do całkowitego usunięcia martwych tkanek, częstość usuwania chirurgicznego oraz utratę krwi związaną z oczyszczeniem w porównaniu do standardowego leczenia (SOC). Czas do pełnego zamknięcia rany, długoterminowe efekty kosmetyczne i pomiary czynnościowe w zmodyfikowanej skali blizny Vancouver (ang. Modified Vancouver Scar Scale, MVSS) po 12-miesięcznym okresie obserwacji zostały przeanalizowane jako punkty końcowe bezpieczeństwa stosowania.

Częstość występowania całkowitego usunięcia martwych tkanek w badaniu DETECT

	NexoBrid (ER/N)	**Nośnik żelowy (ER/N)**	**Wartość P**
Częstość występowania całkowitego usunięcia martwych tkanek	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p < 0,0001

ER=usunięcie martwych tkanek

W porównaniu z SOC ten produkt leczniczy powodował znaczne zmniejszenie częstości chirurgicznego usuwania martwych tkanek (styczne/mniejsze/oderwanie/Versajet i (lub) wycinanie dermabrazyjne), czasu do zakończenia usuwania martwych tkanek i rzeczywistej utraty krwi związanej z usuwaniem martwych tkanek, jak pokazano poniżej. Podobną skuteczność usuwania martwych tkanek obserwowano u osób w podeszłym wieku.

Częstość występowania chirurgicznego usuwania martwych tkanek, czas do zakończenia usuwania martwych tkanek i utrata krwi w badaniu DETECT

	NexoBrid (N=75)	**Standardowe leczenie (N=75)**
Częstość występowania chirurgicznego usuwania (liczba pacjentów)	4,0% (3)	72,0% (54)
Mediana czasu do całkowitego usunięcia martwych tkanek	1,0 dzień	3,8 dnia
Utrata krwi związana z usunięciem martwych tkanek[a]	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1020,3 ml

Dane długoterminowe (12 i 24 miesiące po zamknięciu rany)
Badanie III fazy (DETECT) obejmowało długoterminową obserwację w celu oceny efektu kosmetycznego i czynnościowego podczas wizyt kontrolnych po 12 i 24 miesiącach. Po 12 miesiącach ocena blizny z wykorzystaniem skali Modified Vancouver Scar Score (MVSS) wykazała porównywalne wyniki między tym produktem leczniczym, SOC i nośnikiem żelowym, przy średnich wynikach odpowiednio 3,70, 5,08 i 5,63. Po 24 miesiącach średnia wyniku w skali MVSS wynosiła odpowiednio 3,04, 3,30 i 2,93. Analizy statystyczne wykazały *non-inferiority* (wstępnie zdefiniowany margines NI wynoszący 1,9 punktu) leczenia produktem leczniczym w porównaniu z SOC i wykazały, że leczenie tym produktem leczniczym nie ma istotnego klinicznie szkodliwego wpływu na kosmetykę i czynność w obrębie blizny pooparzeniowej w porównaniu z SOC 24 miesiące po zamknięciu rany. Pomiary czynnościowe i jakości życia (ang. quality of life, QOL) po 12 i 24 miesiącach były podobne we wszystkich leczonych grupach. Średnie wyniki w skali czynnościowej kończyn dolnych (ang. Lower Extremity Functional Scale, LEFS), średnie wyniki w skali QuickDASH, wyniki ocen zakresu ruchu (ang. range of motion, ROM) oraz długoterminowe QOL, mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D VAS (wizualna skala analogowa) i Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), były podobne w grupach leczenia.

Bezpieczeństwo kardiologiczne
W badaniu cząstkowymi dotyczącym bezpieczeństwa kardiologicznego do oceny potencjalnego wpływu tego produktu leczniczego na parametry EKG wykorzystano zapisy EKG maksymalnie 150 pacjentów. Badanie nie wykazało wyraźnego wpływu tego produktu leczniczego na częstość akcji serca, odstęp PR, czas trwania QRS (depolaryzacja serca) i repolaryzację serca (skorygowany odstęp QT). Nie było nowych klinicznie istotnych zmian morfologicznych EKG, które świadczyłyby o niepokojącym problemie.

Badanie MW2004 (III fazy)

Było to randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, potwierdzające badanie III fazy, oceniające ten produkt leczniczy w porównaniu do SOC z udziałem pacjentów leczonych w szpitalu z głębokimi oparzeniami termicznymi pośredniej i (lub) pełnej grubości pokrywającymi 5 do 30% TBSA, przy czym jednak rany oparzeniowe pokrywały nie więcej niż łącznie 30% TBSA. Średni obszar TW leczony w % TBSA wynosił 5,1±3,5 w przypadku tego produktu leczniczego i 5,2±3,4 w przypadku SOC.
Przedział wiekowy w grupie leczonej tym produktem leczniczym wynosił 4,4 do 55,7 lat. Przedział wiekowy w grupie leczonej według SOC wynosił 5,1 do 55,7 lat.
Równorzędnymi punktami końcowymi analizy skuteczności były:
- odsetek głębokich ran pośredniej grubości wymagających wycięcia lub dermabrazji oraz
- odsetek głębokich ran pośredniej grubości poddanych przeszczepowi autologicznemu.

Drugi współ-pierwszorzędowy punkt końcowy można ocenić tylko w stosunku do głębokich ran pośredniej grubości bez obszarów pełnej grubości, ponieważ oparzenia pełnej grubości zawsze wymagają przeszczepu.

Poniżej zestawiono dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu we wszystkich grupach wiekowych razem, jak również wynikające z analizy podgrup dzieci i młodzieży.

	NexoBrid	SOC	Wartość p
Głębokie rany pośredniej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	106	88	
% ran wymagających leczenia operacyjnego	15,1%	62,5%	<0,0001
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji[1] (średnia ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Głębokie rany pośredniej grubości poddane przeszczepowi autologicznemu*			
Liczba ran	106	88	
% ran poddanych przeszczepowi autologicznemu	17,9%	34,1%	0,0099
% powierzchni ran poddanej przeszczepowi autologicznemu (średnia ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Głębokie rany pośredniej i (lub) pełnej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	163	170	
% ran wymagających leczenia operacyjnego	24,5%	70,0%	<0,0001
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji[1] (średnia ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Czas do zakończenia zamknięcia ran (czas od ICF)**			
Liczba pacjentów[2]	70	78	
Dni do zamknięcia ostatniej rany (średnia ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	
Czas do skutecznego usunięcia martwych tkanek			
Liczba pacjentów	67	73	
Dni (średnia ± SD) od wyrażenia świadomej zgody	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	
Pacjenci, u których nie odnotowano skutecznego usunięcia martwych tkanek	7	8	

[1] Mierzone podczas pierwszej sesji, jeśli istniało więcej niż jedna sesja operacyjna
[2] Wszyscy randomizowani pacjenci, odnośnie których dostępne były dane dotyczące całkowitego zamknięcia ran
* Punkt końcowy można oceniać tylko dla głębokich ran pośredniej grubości bez obszarów pełnej grubości, ponieważ oparzenia pełnej grubości zawsze wymagają przeszczepu.
** Formularz świadomej zgody (ang. Informed Consent Form)

Dane długoterminowe

Długoterminowe tworzenie się blizny i jakość życia u dorosłych i dzieci, którzy uczestniczyli w badaniu MW2004 były oceniane w nieinterwencyjnym badaniu dodatkowym badania MW2004 z ekspertami dokonującymi oceny bez znajomości szczegółów leczenia..
Populacja włączona do badania wynosiła łącznie 89 osób, w tym 72 osoby dorosłe i 17 dzieci (<18 lat) co wykazało, że populacja włączona do badania jest reprezentatywna dla populacji badania MW-2004.
Ocena blizny w ciągu 2-5 lat za pomocą skali MVSS wykazała porównywalne wyniki między grupami badania, przy średnim ogólnym wyniku wynoszącym 3,12 w porównaniu do 3,38 odpowiednio dla produktu leczniczego i SOC (p=0,88).

QOL oceniono u pacjentów dorosłych za pomocą kwestionariusza SF-36. Średnie wyniki dla różnych parametrów były podobne w obu grupach. Ogólny wynik dotyczący składnika fizycznego (odpowiednio 51,1 i 51,3) i ogólny wynik dotyczący składnika psychicznego (odpowiednio 51,8 i 49,1) były porównywalne w obu grupach.

MW2012 Badanie u dzieci i młodzieży (CIDS)

To badanie jest otwartym badaniem randomizowanym (1:1), z grupą kontrolną otrzymującą leczenie standardowe, prowadzonym w grupach równoległych u 145 hospitalizowanych uczestników (w wieku 0-18 lat) z głębokimi oparzeniami termicznymi pośredniej i pełnej grubości obejmującymi od 1% do 30% łącznej powierzchni ciała (średnia powierzchnia rany TW: 5,57% TBSA). Uczestnicy byli randomizowani do grupy otrzymującej produkt leczniczy (2 g proszku w 20 g żelu na 180 cm^2 przez 4 godziny) lub leczenie standardowe (zabiegi chirurgiczne i (lub) niechirurgiczne usuwania strupa). W badaniu były trzy współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe: mediana czasu do całkowitego usunięcia strupa, % powierzchni rany usuniętej chirurgicznie i estetyka oraz funkcja skóry po 12 miesiącach od zamknięcia rany (ocena w zmodyfikowanej skali blizny Vancouver, Modified Vancouver Scar Scale score). Dane demograficzne i główne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Łącznie 145 pacjentów zostało zrandomizowanych i włączonych do zestawu pełnej analizy (*ang.* full analysis set, FAS): 72 w grupie otrzymującej produkt leczniczy i 73 w grupie otrzymującej leczenie standardowe. Spośród nich, 139 pacjentów było leczonych i włączonych do zestawu pełnej analizy (*ang.* full analysis set, FAS): 69 (95,8%) w grupie otrzymującej produkt leczniczy i 70 (95,9%) w grupie otrzymującej leczenie standardowe.

Rozkład wieku był następujący (produkt leczniczy w porównaniu do leczenia standardowego): 0-11 miesięcy 4 w porównaniu do 4, 12-23 miesięcy 19 w porównaniu do 18, 24 miesiące–3 lata: 15 w porównaniu do 15, 4-11 lat 25 w porównaniu do 25 oraz 12-18 lat: 9 w porównaniu do 11. Łącznie wiek, pochodzenie etniczne, wzrost, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) były podobne w grupach leczenia. Na poziomie pacjenta średni odsetek (%) TBSA ran TW wynosił 5,85% u pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy w porównaniu do 5,30% w grupie otrzymującej leczenie standardowe.

Wyniki skuteczności:

W porównaniu do leczenia standardowego leczenie produktem leczniczym powodowało znamienne skrócenie mediany czasu do całkowitego usunięcia strupa, znamiennie mniejszy średni odsetek chirurgicznego wycięcia obszaru rany w celu usunięcia strupa. U pacjentów leczonych tym produktem leczniczym przeprowadzono mniej zabiegów chirurgicznego wycięcia w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe. (patrz tabela)

Długotrwałe wyniki leczenia (12 miesięcy)
W odniesieniu do estetyki i funkcji ocenianych po 12 miesiącach, mierzonych za pomocą skali MVSS, wykazano równoważność (*non-inferiority*) leczenia produktem leczniczym w porównaniu do leczenia standardowego (wartość p <0,0001), przy użyciu marginesu równoważności wynoszącego 1,9.

Badanie prowadzone u dzieci i młodzieży MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (N = 72)	**Leczenie standardowe** (N = 73)	**wartość p**
Wiek (średnia, SD)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Wyniki			
Czas do całkowitego usunięcia strupa			
Mediana, dni (FAS)	0,99	5,99	0,0008

Procentowy obszar rany usunięty chirurgicznie (FAS)			
Średnia ± SD (FAS)	1,5 ± 12,13	48,1 ± 46,58	< 0,0001
MVSS po 12 miesiącach			
Średnia ± SD (FAS)	3,83 ± 2,876	4,86 ± 3,256	< 0,0001 (Wykazana równoważność *(non-inferiority)* leczenia)
Częstość wycięcia chirurgicznego (%)			
Odsetek i liczba pacjentów, którzy wymagali wycięcia chirurgicznego w celu usunięcia strupa (FAS)*	8,33	64,38	
Średnia czasu do ostatniego zamknięcia rany – dane obserwowane (dni)			
Średnia ± SD (FAS)	28,65 ± 16,56	27,74 ± 18,154	

*W analizie przeprowadzonej w podgrupach według wieku lepsza skuteczność produktu leczniczego w porównaniu do leczenia standardowego była spójnie wykazana we wszystkich grupach wiekowych.

Średnia zmiana stężenia hemoglobiny po zabiegu usunięcia strupa zarówno na poziomie pacjentów jak i na poziomie zabiegów była mniejsza u pacjentów leczonych produktem leczniczym w porównaniu do leczenia standardowego.

Czas do osiągnięcia pełnego zamknięcia rany
Czas do osiągnięcia pełnego zamknięcia rany (>95%) na poziomie rany TW był porównywalny w grupie leczonej produktem leczniczym i w grupie leczenia standardowego. W połączonej populacji dorosłych mediana czasu do pełnego zamknięcia rany oszacowana za pomocą metody Kaplana-Meiera (zbiorcze dane dotyczące rany TW u pacjenta) wynosiła odpowiednio (ten produkt leczniczy [N=280] w porównaniu do leczenia standardowego [N=179]): 32 (95% CI: 29,0 - 34,0) dni w porównaniu do 28 (95% CI: 24,0 - 29,0) dni.
W połączonej populacji dzieci i młodzieży czas do osiągnięcia pełnego zamknięcia rany (>95%) na poziomie rany TW był porównywalny w grupie leczonej produktem leczniczym i w grupie leczenia standardowego. Mediana czasu oszacowana za pomocą metody Kaplana-Meiera wynosiła odpowiednio (ten produkt leczniczy [N=89] w porównaniu do leczenia standardowego [N=86]): 31 (95% CI: 27,0 - 36,0) dni w porównaniu do 31 (95% CI: 24,0 - 37,0) dni.
Wyniki z obu populacji badania potwierdzają równorzędność (*non-inferiority*) produktu leczniczego w porównaniu do SOC w oparciu o 7-dniowy margines równoważności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Populacja dorosłych

Wchłanianie

Eksploracyjne analizy farmakokinetyczne przeprowadzono w podgrupie pacjentów leczonych tym produktem leczniczym, którzy uczestniczyli w badaniu MW2010 (DETECT).

U wszystkich pacjentów obserwowano dowody narażenia ogólnoustrojowego w surowicy po miejscowym podaniu tego produktu leczniczego. Ogólnie produkt leczniczy wydaje się być szybko wchłaniany, przy czym mediana T_{max} wynosi 4,0 godziny (czas trwania zastosowania leczniczego). Narażenie na działanie produktu leczniczego obserwowano przy mierzalnych stężeniach w surowicy w ciągu 48 godzin od podania dawki.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki narażenia na produkt w badaniu MW2010. Nie u wszystkich pacjentów występowały wartości po upłynięciu 4 godzin, ponieważ wartości $AUC_{resztkowe}$ w przypadku niektórych pacjentów obejmują jedynie 4 godziny narażenia w porównaniu do 48 godzin narażenia w przypadku innych pacjentów.
Występowała statystycznie istotna zależność między wartościami C_{max} i AUC_{0-4} w surowicy a dawką lub %TBSA, co sugeruje zwiększenie narażenia zależne od dawki/obszaru leczenia. Głębokość rany leczonej ma nieznaczny wpływ na narażenie ogólnoustrojowe.

Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych* zmierzonych u wszystkich pacjentów z badania MW2010

Numer identyfikacyjny badania	N	T_{max} Mediana (zakres) (h)	C_{max} (ng/ml)	C_{max} Dawka (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	AUC_{0-4} /Dawka (h*ng/ml/g)	$AUC_{resztkowe}$ (h*ng/ml)	$AUC_{resztkowe}$/ Dawka (h*ng/ml/g)
-								
Badanie MW2010	21	4,0 (0,50-12)	200±184 (Min=30,7) (Max = 830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

*Wartości są podawane jako średnia ± SD, z wyjątkiem wartości T_{max}, która jest podawana jako mediana (min-max).

$AUC_{resztkowe}$= pole powierzchni pod krzywą do ostatniego mierzalnego punktu czasowego, AUC_{0-4}= pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu: od czasu zero do czasu 4h, C_{max}= maksymalne obserwowane stężenie, T_{max}= czas, w którym zaobserwowano maksymalne stężenie

Dystrybucja

Zgodnie z doniesieniami w literaturze w osoczu około 50% bromelainy wiąże się z antyproteinazami ludzkiego osocza: α_2-makroglobuliną i α_1-antychymotrypsyną.

Eliminacja

Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji wynosiły od 12 do 17 godzin, co potwierdzało zmniejszoną obecność w surowicy po 72 godzinach po podaniu leku.
Podczas oceny u większości pacjentów nie było oznaczalnych stężeń po 72 godzinach.

Dzieci i młodzież

Badawcze analizy farmakokinetyczne przeprowadzono w badaniu cząstkowym PK badania MW2012 (CIDS). Analizy przeprowadzono na podstawie danych dotyczących stężenia produktu leczniczego w próbkach surowicy w funkcji czasu.

Próbki krwi do PK pobrano od 16 pacjentów leczonych produktem leczniczym. Wszyscy pacjenci otrzymali jednorazowe leczenie.
Dowody ogólnoustrojowej ekspozycji na lek w surowicy zaobserwowano u wszystkich 16 pacjentów w przypadku których były dostępne próbki PK. Stężenia zwiększały się względnie szybko, przy medianie wartości Tmax wynoszącej od 2 do 4 godzin, co odpowiada okresowi miejscowego podawania produktu.
Ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt leczniczy była skorelowana z dawką stosowaną miejscowo. Wyniki ekspozycji przedstawiono w poniższej tabeli.

Podsumowane parametrów PK zmierzonych u pacjentów z badania MW2012

(Wiek grupy w latach)	N*	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	C_{max}/Dawka (ng/ml/g)	AUC $_{0-4}$ (h*ng/ml)	AUC $_{0-4}$/ Dawka (h*ng/ml/g)	AUC_{last} (h*ng/ml)	AUC_{last}/Dawka (h*ng/ml/g)
<2[a]	2	2,00	200	66,7	476	159	876	292
4-11[b]	5	4,0 (2,0-4,0)	205±169	32,8±23,9	416±259	67,9±44,7	2240±2220	366±350
12-18[c]	3	4,0 (2,0-4,0)	180±114	19,2±7,50	499±315	53,3±20,4	1560±887	174±67,4

* Do głównej analizy PK włączono dziesięciu uczestników.

Eliminacja
U większości pacjentów nie było oznaczalnych stężeń produktu leczniczego po 48 godzinach, a u wszystkich pacjentów nie było oznaczalnych stężeń produktu leczniczego po 72 godzinach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ten produkt leczniczy nie powodował znacznego podrażnienia po naniesieniu na nieuszkodzoną skórę świnki miniaturki, lecz powodował ciężkie podrażnienie i ból w przypadku naniesienia na uszkodzoną (startą) skórę.

Pojedyncza infuzja dożylna roztworu sporządzonego z produktu leczniczego podana śwince miniaturce była dobrze tolerowana w dawkach do 12 mg/kg (uzyskując stężenia w osoczu 2,5-krotnie większe niż stężenie w osoczu ludzkim po zastosowaniu klinicznie zaproponowanej dawki na 15% TBSA), jednakże większe dawki były jawnie toksyczne powodując krwawienia z różnych tkanek. Odnośnie wielokrotnych wstrzyknięć dożylnych podawanych śwince miniaturce w dawkach do 12 mg/kg co trzeci dzień, pierwsze cztery wstrzyknięcia były dobrze tolerowane, zaobserwowano jednak ciężkie kliniczne objawy toksyczności (np. krwotoki w kilku narządach) po podaniu pozostałych dwóch iniekcji. Takie działania można było nadal zaobserwować po okresie zdrowienia wynoszącym 2 tygodnie.

Wyniki badań toksykologicznych stosowania produktu leczniczego u młodych świnek miniaturowych były podobne do wyników u dorosłych osobników. Podanie miejscowe produktu leczniczego (0,09 g/g) u młodych świń (w wieku 2 miesięcy) nie powodowało żadnych istotnych miejscowych ani ogólnoustrojowych wyników badań toksykologicznych po nałożeniu produktu na rany oparzeniowe w postaci i dawce odpowiadającej stosowaniu produktu leczniczego u ludzi. Po wielokrotnym podaniu we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach 4, 8 i 12 mg/kg mc. Co trzeci dzień u młodych świnek miniaturowych, powiązane zmiany odnotowano po podaniu piątej dawki w dniu 10. we wszystkich grupach otrzymujących różne dawki. Wyniki obejmowały drgawki i zaczerwienienie skóry oraz wyniki takie jak zmniejszenie aktywności fizycznej, trudności w oddychaniu i ataksję u niektórych zwierząt.
W dniu 10. po podaniu dawki u badanych zwierząt obserwowano tendencję do zwiększenia odstępu QT i skorygowanego odstępu QT. Te wartości uzyskano po dokonaniu istotnych obserwacji klinicznych, opisanych powyżej.

W badaniach dotyczących wpływu na rozwój zarodka/płodu, przeprowadzonych na szczurach i królikach, podawany dożylnie ten produkt leczniczy nie wykazywał pośredniego ani bezpośredniego działania toksycznego na rozwijający się zarodek/płód. Jednak, stopnie narażenia matek były znacznie mniejsze niż maksymalne zgłaszane w warunkach klinicznych (10-500 razy mniejsze niż AUC u ludzi, 3-50 razy mniejsze niż C_{max} u ludzi). Badania te nie są uważane za istotne dla oceny zagrożenia dla ludzi, ponieważ ten produkt leczniczy był źle tolerowany przez zwierzęta rodzicielskie. Ten produkt leczniczy nie wykazał działania genotoksycznego w standardowym zestawie badań *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

<u>Proszek</u>

Siarczan amonowy
Kwas octowy

<u>Żel</u>

Karbomer 980
Disodu fosforan bezwodny
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia oraz ze względu na fakt, że aktywność enzymatyczna produktu zmniejsza się stopniowo po zmieszaniu, sporządzony produkt należy zużyć natychmiast po przygotowaniu (w ciągu 15 minut).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).

Przechowywać w pozycji pionowej, aby zachować żel na dnie butelki, i w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 g proszku w fiolce (szkło typu II), zabezpieczonej korkiem gumowym (bromobutyl) i przykrytej wieczkiem (aluminium), oraz 50 g podłoża żelowego w butelce (borokrzemian, szkło typu I), zabezpieczonej korkiem gumowym i przykrytej zakrętką (polipropylenowy pierścień gwarancyjny).

Opakowanie zawiera 1 fiolkę proszku i 1 butelkę podłoża żelowego.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Istnieją doniesienia o ekspozycji zawodowej na bromelainę, która prowadzi do uczulenia. Uczulenie może występować ze względu na wdychanie bromelainy w postaci proszku. Reakcje alergiczne na bromelainę obejmują reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit. Podczas mieszania tego produktu leczniczego z podłożem żelowym konieczne jest odpowiednie obchodzenie się z produktem, w tym noszenie rękawic i odzieży ochronnej, a także okularów ochronnych i maski chirurgicznej (patrz punkt 4.4). Proszku nie należy wdychać, patrz punkt 4.2.

Bezwzględnie unikać przypadkowego kontaktu z oczami. W przypadku kontaktu oczu z produktem zanieczyszczone oczy muszą być przepłukiwane dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. W przypadku kontaktu produktu ze skórą ten produkt leczniczy musi być spłukany wodą.

<u>Przygotowanie żelu (mieszanie proszku z podłożem żelowym)</u>

- Proszek i podłoże żelowe są jałowe. Podczas mieszania proszku z podłożem żelowym musi być stosowana technika aseptyczna.
- Fiolka z proszkiem musi być otwarta ostrożnie przez oderwanie aluminiowego wieczka i wyciągnięcie gumowego korka.
- Otwierając butelkę z podłożem żelowym należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny jest odłączany od wieczka butelki. Jeśli przed otwarciem pierścień gwarancyjny był już odłączony od wieczka, butelkę z podłożem żelowym trzeba wyrzucić i zastosować inną, nową butelkę.
- Proszek przenosi się następnie do odpowiedniej butelki z podłożem żelowym.

- Proszek należy dokładnie wymieszać z podłożem żelowym aż do uzyskania jednolitej, lekko żółtobrązowej lub lekko brązowej mieszaniny. Wymaga to zazwyczaj mieszania proszku z podłożem żelowym przez 1 do 2 minut.
- Żel należy przygotowywać przy łóżku pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 sierpnia 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Izrael

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSUR)
Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacji.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny ustali z właściwym organem krajowym treść i format programu szkoleniowego. Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w chwili wprowadzenia do obrotu wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego w specjalistycznych ośrodkach leczenia oparzeń, którzy prawdopodobnie będą stosować i (lub) przepisywać tego produkt leczniczego, odbędą szkolenia specjalistyczne i zostaną wyposażeni w pakiet szkoleniowy.

Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzać kontrolowaną dystrybucję tego produktu leczniczego, aby zapewnić, że produkt nie jest dostępny do użytku w danym ośrodku, dopóki co najmniej jeden chirurg w tym ośrodku nie odbył formalnego szkolenia dotyczącego stosowania tego produktu leczniczego. Jest to dodatek do materiałów szkoleniowych, które powinni otrzymać wszyscy możliwi użytkownicy.

Pakiet szkoleniowy powinien składać się z następujących elementów:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego i Ulotka dla Pacjenta
- Pakiet informacyjny dla fachowego personelu medycznego

Pakiet informacyjny dla fachowego personelu medycznego powinien mieć charakter podręcznika opisującego leczenie krok po kroku, który zawiera informacje na temat następujących elementów kluczowych:

Przed przepisaniem tego produktu leczniczego

- Ograniczenie całkowitego obszaru, który może być poddany leczeniu, do 15% TBSA u dorosłych i dzieci /młodzieży w wieku >3 lat; ograniczenie do 10% TBSA u dzieci w wieku 0 - 3 lat.
- Ryzyko reakcji alergicznych i reaktywności krzyżowej oraz przeciwwskazanie u pacjentów z alergią na ananasy i papainę lub na poprzednie zastosowanie produktu
- Ryzyko zwiększonej umieralności u pacjentów z chorobami sercowo-płucnymi

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego

- Potrzeba leczenia przeciwbólowego
- Potrzeba oczyszczenia i przygotowania rany przed rozpoczęciem leczenia produktem
    - Założenie opatrunku nasączonego roztworem przeciwbakteryjnym na dwie godziny przed zastosowaniem tego produktu leczniczego
    - Ochrona otaczających obszarów skóry
- Sposób przygotowania tego produktu leczniczego i jego zastosowanie na obszarze rany.

Po zastosowaniu tego produktu leczniczego

- Usunięcie tego produktu leczniczego i rozpuszczonej martwej tkanki
- Dokonanie oceny rany i ostrzeżenie przed powtórnym leczeniem
- Leczenie rany po zastosowaniu tego produktu leczniczego poprzez:
    - Założenie opatrunku nasączonego roztworem przeciwbakteryjnym na dwie godziny
    - Wykonywanie zabiegów przeszczepowych jak najszybciej po oczyszczeniu
- Fakt, że ten produkt leczniczy może spowodować reakcje alergiczne, zwiększoną skłonność do krwawienia i ciężkie miejscowe podrażnienia oraz że pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy związane tymi stanami
- Fakt, że należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia ran i zakażeń ogólnoustrojowych

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NexoBrid 5 g proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu

koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 5 g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, co odpowiada 0,09 g/g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę po zmieszaniu (lub 5 g/55 g żelu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze proszku: kwas octowy, siarczan amonowy.
Substancje pomocnicze podłoża żelowego: karbomer 980, disodu fosforan bezwodny, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu

1 fiolka z 5 g proszku
1 butelka z 50 g podłoża żelowego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Proszek i podłoże żelowe zmieszać przed aplikacją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podanie na skórę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

NexoBrid proszek (fiolka)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NexoBrid 5 g proszek do sporządzania żelu

koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 5 g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, co odpowiada 0,09 g/g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę po zmieszaniu (lub 5 g/55 g żelu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, siarczan amonowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania żelu
5 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Proszek i podłoże żelowe zmieszać przed aplikacją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podanie na skórę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Podłoże żelowe dla proszku NexoBrid

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podłoże żelowe dla NexoBrid 5 g

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę: 0,09 g/g (lub 5 g/55 g żelu) po zmieszaniu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: karbomer 980, disodu fosforan bezwodny, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Podłoże żelowe
50 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Proszek i podłoże żelowe zmieszać przed aplikacją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podanie na skórę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

NexoBrid 5 g proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu
Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest produkt NexoBrid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem produktu NexoBrid
3. Jak stosowany jest produkt NexoBrid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywany jest produkt NexoBrid
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest produkt NexoBrid i w jakim celu się go stosuje

Co to jest produkt NexoBrid
Produkt NexoBrid zawiera mieszaninę enzymów, zwaną „koncentratem enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę", które są wytwarzane z wyciągu z łodygi ananasa.

W jakim celu stosuje się produkt NexoBrid
Lek NexoBrid jest stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku w celu usunięcia poparzonej tkanki z głębokich lub pośrednio głębokich ran oparzeniowych skóry.

Zastosowanie produktu NexoBrid może zmniejszyć konieczność lub rozmiar chirurgicznego usunięcia spalonej tkanki i (lub) może zmniejszyć konieczność i rozmiar przeszczepu skóry.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem produktu NexoBrid

Kiedy nie stosować produktu NexoBrid
- jeśli pacjent ma uczulenie na bromelainę,
- jeśli pacjent ma uczulenie na ananasy,
- jeśli pacjent ma uczulenie na papaję/papainę,
- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek z pozostałych składników proszku lub podłoża żelowego (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed zastosowaniem produktu NexoBrid należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba serca;
- u pacjenta występuje cukrzyca;
- u pacjenta występuje czynny wrzód żołądka,
- u pacjenta występuje choroba naczyniowa (z niedrożnością naczyń);
- pacjent ma powiększone żyły na obszarze wokół oparzenia;
- pacjent ma implanty lub stymulator serca lub przetokę naczyniową;
- u pacjenta występują zaburzenia krzepnięcia krwi lub pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe;

- rana(-y) miała kontakt z substancjami chemicznymi lub innymi niebezpiecznymi substancjami;
- u pacjenta występuje choroba płuc;
- płuco pacjenta było lub mogło być uszkodzone wskutek inhalacji dymu;
- pacjent ma uczulenie na lateks, użądlenia pszczół lub pyłki drzewa oliwnego. W takim przypadku mogą u niego wystąpić reakcje alergiczne również na produkt NexoBrid.

Reakcje alergiczne mogą wywołać między innymi trudności w oddychaniu, obrzęk skóry, pokrzywkę, inne reakcje skórne, zaczerwienienie skóry, niskie ciśnienie tętnicze krwi, przyspieszony rytm serca oraz dolegliwości brzuszne lub połączenie kilku takich działań. Jeśli zauważy się jakiekolwiek z powyższych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub opiekunowi.

Reakcje alergiczne mogą być poważne i wymagać leczenia.

W razie kontaktu ze skórą należy spłukać produkt NexoBrid wodą. Pomoże to zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej na produkt NexoBrid.

Stosowanie produktu NexoBrid w celu usunięcia spalonych tkanek może prowadzić do wystąpienia gorączki, zapalenia lub zakażenia rany oraz zakażenia ogólnoustrojowego. Prawdopodobnie pacjent będzie regularnie kontrolowany, czy nie występują u niego takie stany i może otrzymywać leki w celu zapobiegania zakażeniom lub ich leczenia.

Produkt NexoBrid może zmniejszyć zdolność krwi do tworzenia zakrzepów, co zwiększa ryzyko krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując produkt NexoBrid, jeśli pacjent przyjmuje leki zmniejszające zdolność krwi do tworzenia skrzepów (leki przeciwzakrzepowe) lub jeśli pacjent ma ogólną skłonność do krwawień, chorobę wrzodową żołądka, zatrucie krwi lub inne zaburzenia, które mogą wywołać krwawienie. Po leczeniu produktem NexoBrid lekarz prawdopodobnie sprawdzi parametry krzepnięcia krwi.

Należy unikać bezpośredniego kontaktu oczu z produktem NexoBrid. W razie dostania się produktu NexoBrid do oczu należy przemywać je dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut.

Aby zapobiec problemom związanym z gojeniem się ran, leczona rana oparzeniowa będzie przykryta jak najszybciej tymczasowym lub stałym zamiennikiem skóry lub opatrunkiem.

Nie należy stosować produktu NexoBrid na rany po oparzeniach chemicznych, oparzeniach prądem elektrycznym, oparzeniach stopy u pacjentów z cukrzycą i u pacjentów z okluzyjną chorobą naczyń, zanieczyszczone rany oraz rany, w obrębie których produkt NexoBrid mógłby stykać się z materiałami obcymi (jak na przykład implanty, kardiostymulatory i sztuczne przetoki) lub większymi naczyniami, oczami lub innymi ważnymi częściami ciała.
Lek NexoBrid należy stosować ostrożnie na obszarach z żylakami (powiększone kręte żyły), aby uniknąć ryzyka krwawienia z nich.

Inne leki i NexoBrid
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jeśli lekarz przepisuje inne leki mające wpływ na krzepliwość krwi, zachowa ostrożność i zwróci uwagę na objawy zmniejszonej krzepliwości lub krwawienia, ponieważ produkt NexoBrid może zmniejszyć krzepliwość krwi.

Produkt NexoBrid może:
- nasilić działanie niektórych leków, które są inaktywowane przez enzym wątrobowy o nazwie CYP2C8 i CYP2C9. Może dojść do takiego działania, ponieważ produkt NexoBrid może być wchłaniany z rany po oparzeniu do krwiobiegu. Przykładami takich leków są:
  - amiodaron (stosowany w leczeniu niektórych rodzajów nieregularnego rytmu serca),

- amodiachina i chlorochina (stosowane w leczeniu malarii i niektórych rodzajów chorób zapalnych),
- fluwastatyna (stosowana w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu),
- pioglitazon, repaglinid, tolbutamid i glipizyd (stosowane w leczeniu cukrzycy),
- paklitaksel (stosowany w leczeniu raka),
- torasemid (stosowany w celu zwiększenia przepływu moczu),
- ibuprofen (stosowany w leczeniu gorączki, bólu i niektórych rodzajach zapalenia),
- losartan (stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi),
- celekoksyb (stosowany w leczeniu niektórych rodzajach zapalenia),
- warfaryna (stosowana w celu zmniejszenia krzepliwości krwi),
- fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki);

- nasilić reakcję organizmu na fluorouracyl i winkrystynę, leki stosowane na raka,
- spowodować niepożądany spadek ciśnienia krwi, gdy pacjent jest leczony lekami zwanymi inhibitorami ACE, które są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i innych chorób,
- zwiększać senność, gdy jest stosowany równocześnie z lekami, które mogą powodować senność. Do takich leków należą na przykład leki nasenne, tzw. leki uspokajające, niektóre leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne.
- Sól srebrowa sulfadiazyny lub jodopowidon na ranie mogą zmniejszać działanie leku.

W razie wątpliwości, czy pacjent przyjmuje którykolwiek z leków wymienionych powyżej, przed zastosowaniem produktu NexoBrid należy zwrócić się do lekarza.

Ciąża i karmienie piersią
Stosowanie produktu NexoBrid w okresie ciąży nie jest zalecane.
Jako środek ostrożności nie należy karmić piersią przez co najmniej 4 dni od zastosowania produktu NexoBrid.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak stosowany jest produkt NexoBrid

Produkt NexoBrid jest przeznaczony do stosowania wyłącznie przez specjalistów w klinikach oparzeń. Będzie przygotowany bezpośrednio przed użyciem i zastosowany przez lekarza lub inny fachowy personel medyczny.

5 g proszku NexoBrid zmieszanego z 50 g żelu jest stosowanych na ranę oparzeniową o powierzchni 2,5 procenta powierzchni ciała dorosłego pacjenta, o grubości warstwy żelu od 1,5 do 3 mm.
Żel należy pozostawić na 4 godziny, a następnie usunąć. Nie zaleca się drugiej i kolejnej aplikacji.

- Nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% całkowitej powierzchni ciała u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 4 – 18 lat.
- U dzieci w wieku 0-3 lat nie należy stosować tego leku na powierzchni większej niż 10% całkowitej powierzchni ciała.

Instrukcje przygotowania żelu NexoBrid są podane na końcu niniejszej ulotki w punkcie przeznaczonym dla fachowego personelu medycznego.

Przed zastosowaniem na ranę oparzeniową proszek NexoBrid należy zmieszać w celu otrzymania żelu. Należy użyć w ciągu 15 minut po zmieszaniu.

- Produkt NexoBrid będzie stosowany na czystej, wolnej od pęcherzy i wilgotnej powierzchni rany.

- Przed naniesieniem produktu NexoBrid z obszaru rany będą usunięte inne leki (takie jak sól srebrowa sulfadiazyny czy jodopowidon).

- Przed zastosowaniem produktu NexoBrid na 2 godziny będzie założony opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym.

- Co najmniej 15 minut przed zastosowaniem i przed usunięciem produktu NexoBrid pacjentowi będzie podany odpowiedni lek w celu zapobiegania bólowi lub jego zwalczania.

- Po usunięciu z rany produktu NexoBrid i martwej tkanki opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym będzie założony na kolejne 2 godziny.

- Fiolka z proszkiem, butelka z podłożem żelowym oraz sporządzony żel są przeznaczone tylko do jednorazowego użytku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki produktu NexoBrid
W przypadku zastosowania większej niż zalecana ilości żelu NexoBrid na ranę oparzeniową można zetrzeć nadmiar żelu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić reakcje alergiczne na produkt NexoBrid, które mogą wywołać między innymi trudności w oddychaniu, obrzęk skóry, pokrzywkę, zaczerwienienie skóry, niskie ciśnienie tętnicze krwi, przyspieszony rytm serca oraz nudności, wymioty albo skurcze żołądka lub połączenie kilku takich działań. Jeśli zauważy się jakiekolwiek z powyższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub opiekunowi.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- Gorączka

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- Ból w miejscu leczenia rany oparzeniowej (nawet jeśli stosowane są leki w celu zapobiegania bólom lub zmniejszenia bólu spowodowanego przez usunięcie spalonej tkanki)
- Zakażenie rany oparzeniowej, w tym zakażenie skóry wokół rany (zapalenie tkanki łącznej)
- Powikłania rany, w tym: pogłębienie rany, otwarcie rany, wysuszenie i uszkodzenie rany oraz niepowodzenie w prawidłowym gojeniu się przeszczepów skóry
- Wysypka lub zaczerwienienie w okolicy rany oparzeniowej
- Nieciężkie reakcje alergiczne, takie jak wysypka
- Szybkie bicie serca
- Świąd w obrębie rany oparzeniowej. Świąd w obrębie rany oparzeniowej występuje bardzo często podczas naturalnego procesu gojenia się oparzenia.

Niezbyt często
- Siniaczenie w obrębie rany

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- Ciężkie reakcje alergiczne, w tym reakcja anafilaktyczna

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu

działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywany jest produkt NexoBrid

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować produktu NexoBrid po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki, butelki i pudełku po: „Termin ważności" / „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).

Produkt NexoBrid należy przechowywać w pozycji pionowej w celu utrzymania żelu na dnie butelki oraz w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

Produkt NexoBrid należy zastosować w ciągu 15 minut po zmieszaniu proszku z podłożem żelowym.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera produkt NexoBrid
- Substancją czynną leku (w proszku we fiolce) jest koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę: jedna fiolka zawiera 5 g, co odpowiada 0,09 g/g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę po zmieszaniu.
- Pozostałe składniki proszku to: siarczan amonowy i kwas octowy, a podłoża żelowego: karbomer 980, disodu fosforan bezwodny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda produkt NexoBrid i co zawiera opakowanie
NexoBrid jest dostarczany w postaci proszku i podłoża żelowego do sporządzania żelu (proszek w fiolce (5 g) i podłoże żelowe w butelce (50 g)), opakowanie po 1 (opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem i jedną butelkę podłoża żelowego).

Proszek ma barwę złamanej bieli lub lekko żółtobrązową, a żel jest przezroczysty i bezbarwny.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

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

Wytwórca
Diapharm GmbH & Co. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podawanie

Z mikrobiologicznego punktu widzenia oraz ze względu na fakt, że aktywność enzymatyczna produktu zmniejsza się stopniowo po zmieszaniu, sporządzony produkt należy zużyć natychmiast po przygotowaniu (w ciągu 15 minut).

Produkt NexoBrid należy nanieść na czystą, wolną od keratyny (usunąć pęcherze) i wilgotną powierzchnię rany.

Przed naniesieniem produktu NexoBrid należy usunąć z rany miejscowo zastosowane produkty lecznicze (takie jak sól srebrowa sulfadiazyny czy jodopowidon) i oczyścić ranę.

Przygotowanie pacjenta i obszaru rany

- Produktem NexoBrid może być leczona łączna powierzchnia rany wynosząca nie więcej niż 15% TBSA u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku >3 lat; u dzieci w wieku 0 - 3 lat można leczyć obszar nieprzekraczający 10% TBSA.
- Enzymatyczne oczyszczanie jest bolesnym zabiegiem i wymaga podania odpowiednich leków przeciwbólowych i (lub) znieczulenia.
- Leczenie przeciwbólowe musi być zastosowane zgodnie z powszechnym postępowaniem w przypadku zmiany rozległego opatrunku; powinno się ono rozpocząć co najmniej 15 minut przed zastosowaniem produktu NexoBrid.
- Rana musi być dokładnie oczyszczona i z jej obszaru musi być usunięta powierzchniowa warstwa keratyny lub pęcherze, ponieważ keratyna izoluje martwą tkankę od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid i uniemożliwia jej usunięcie przy pomocy tego produktu.
- Opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym musi być nałożony na 2 godziny.
- Przed naniesieniem produktu NexoBrid wszystkie miejscowo zastosowane przeciwbakteryjne produkty lecznicze muszą być usunięte. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą zmniejszać działanie produktu NexoBrid zmniejszając jego skuteczność.
- Obszar, z którego ma być usunięta martwa tkanka, musi być otoczony klejącą barierą jałowej maści parafinowej poprzez naniesienie w odległości kilku centymetrów na zewnątrz leczonego obszaru (używać dozownika). Nie może dojść do kontaktu warstwy parafinowej z leczonym obszarem, aby zapobiec przykryciu martwej tkanki i w ten sposób jej odizolowanie od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid.
  Aby zapobiec możliwemu podrażnieniu otartej skóry poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid i możliwemu krwawieniu z łożyska rany, obszary bardzo zranione, takie jak rany szarpane lub nacięcia odbarczające (escharotomia), należy chronić warstwą jałowej, tłustej maści lub tłustym opatrunkiem (np. opatrunek z gazy nasączonej parafiną). Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności na obszarach z żylakami, aby uniknąć nadżerek ściany żylaków oraz ryzyka krwawienia.
- Rana oparzeniowa musi być spryskana jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Podczas stosowania produktu rana musi być wilgotna.

Przygotowanie żelu NexoBrid (mieszanie proszku z podłożem żelowym)

- Proszek NexoBrid i podłoże żelowe są jałowe. Podczas mieszania proszku z podłożem żelowym musi być stosowana technika aseptyczna. Proszku nie należy wdychać. Wymagane jest noszenie rękawic i odzieży ochronnej, a także okularów ochronnych i maski chirurgicznej.
- Fiolka z proszkiem NexoBrid musi być otwarta ostrożnie przez oderwanie aluminiowego wieczka i wyciągnięcie gumowego korka.
- Otwierając butelkę z podłożem żelowym należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny jest odłączany od wieczka butelki. Jeśli przed otwarciem pierścień gwarancyjny był już odłączony od wieczka, butelkę z podłożem żelowym trzeba wyrzucić i zastosować inną, nową butelkę.
- Proszek NexoBrid przenosi się następnie do odpowiedniej butelki z podłożem żelowym.
- Proszek NexoBrid należy dokładnie wymieszać z podłożem żelowym aż do uzyskania jednolitej, lekko żółtobrązowej lub lekko brązowej mieszaniny. Wymaga to zazwyczaj mieszania proszku NexoBrid z podłożem żelowym przez 1 do 2 minut.
- Żel NexoBrid należy przygotować przy łóżku pacjenta.

Naniesienie produktu NexoBrid

- Należy zwilżyć obszar, który ma być poddany działaniu produktu, spryskując go jałowym roztworem soli fizjologicznej na obszarze ograniczonym klejącą barierą z tłustej maści.
- W ciągu 15 minut mieszania produkt NexoBrid musi być naniesiony na ranę oparzeniową w warstwie o grubości od 1,5 do 3 milimetrów.
- Następnie rana musi być przykryta jałowym okluzyjnym opatrunkiem foliowym przylegającym do bariery jałowego klejącego materiału, zastosowanego zgodnie z powyższą instrukcją (patrz *Przygotowanie pacjenta i obszaru rany*). Żel NexoBrid musi wypełniać cały opatrunek okluzyjny i należy zadbać o to, aby nie pozostało pod nim powietrze. Delikatnie przycisnąć opatrunek okluzyjny w obszarze kontaktu z klejącą barierą, aby zapewnić przyleganie folii okluzyjnej do jałowej bariery klejącej i uzyskać zupełne pokrycie produktem NexoBrid obszaru leczonego.
- Opatrzona w ten sposób rana musi być przykryta luźnym, grubym puszystym opatrunkiem, przymocowanym bandażem.
- Opatrunek musi pozostać na miejscu przez 4 godziny.

Usuwanie produktu NexoBrid z rany oparzeniowej

- Usuwanie produktu NexoBrid jest bolesnym zabiegiem i wymaga podania odpowiednich leków przeciwbólowych i (lub) znieczulenia. Co najmniej na 15 minut przed nałożeniem produktu NexoBrid muszą być podane odpowiednie przeciwbólowe produkty lecznicze.
- Po 4 godzinach leczenia produktem NexoBrid opatrunek okluzyjny musi być zdjęty z zastosowaniem technik aseptycznych.
- Bariera klejąca musi być usunięta przy użyciu jałowego narzędzia o tępych krawędziach (np. szpatułki lekarskiej).
- Rozpuszczona martwa tkanka musi być usunięta z rany poprzez ścieranie jej jałowym narzędziem o tępych krawędziach.
- Rana musi być dokładnie wytarta, najpierw dużą suchą jałową gazą lub serwetą, a następnie jałową gazą lub serwetą nasączoną jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Leczony obszar musi być wycierany aż do pojawienia się różowawej powierzchni z krwawiącymi punktami lub białawej tkanki. Wycieranie nie doprowadzi do usunięcia przylegającej nierozpuszczonej martwej tkanki w obszarach, gdzie nadal pozostała.
- Opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym musi być nałożony na kolejne 2 godziny.

Pielęgnacja rany po oczyszczeniu

- Oczyszczony obszar musi być niezwłocznie przykryty tymczasowym lub stałym zamiennikiem skóry lub opatrunkiem w celu zapobiegania wysuszeniu i (lub) powstaniu rzekomej martwej tkanki i (lub) zakażenia.
- Przed zastosowaniem stałego pokrycia skóry lub tymczasowego zamiennika skóry na świeżo oczyszczonym enzymatycznie obszarze musi być zastosowany nawilżający opatrunek wysychający.

- Przed zastosowaniem przeszczepów lub opatrunku pierwotnego oczyszczone dno rany musi być oczyszczone i odświeżone, np. przez szczotkowanie lub skrobanie, w celu zapewnienia przyczepności opatrunku.
- Rany z obszarami oparzeń pełnej grubości i głębokich oparzeń muszą być poddane przeszczepowi autologicznemu jak najszybciej po oczyszczeniu produktem NexoBrid. Wymagane jest również staranne rozważenie umieszczenia stałego pokrycia skóry (np. przeszczepów autologicznych) na głębokich ranach z oparzeniami pośredniej grubości wkrótce po oczyszczeniu produktem NexoBrid.

Zalecenia dotyczące bezpiecznego przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każdą fiolkę z produktem NexoBrid, podłoże żelowe oraz sporządzony żel należy stosować tylko u jednego pacjenta.

Istnieją doniesienia o ekspozycji zawodowej na bromelainę, która prowadzi do uczulenia. Uczulenie może mieć miejsce ze względu na wdychanie bromelainy w postaci proszku. Reakcje alergiczne na bromelainę obejmują reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit. Podczas mieszania proszku NexoBrid z podłożem żelowym konieczne jest odpowiednie obchodzenie się z produktem, a także noszenie rękawic i odzieży ochronnej, okularów ochronnych i maski chirurgicznej. Nie wolno wdychać proszku.

Unikać przypadkowego kontaktu z oczami. W przypadku kontaktu oczu z produktem należy przepłukiwać oczy dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. W przypadku kontaktu produktu ze skórą należy spłukać produkt NexoBrid wodą.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.