

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NexoBrid 2 g prašek in gel za gel

NexoBrid 5 g prašek in gel za gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2 g ali 5 g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom, kar po mešanju ustreza 0,09 g/g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom (ali 2 g/22 g gela ali 5 g/55 g gela).

Proteolitični encimi so mešanica encimov iz stebela rastline *Ananas comosus* (rastlina ananasa).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in gel za gel

Prašek je belkast do svetlorjav. Gel je prozoren in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo NexoBrid je indicirano v vseh starostnih skupinah za odstranitev eshar pri bolnikih z globokimi dermalnimi in subdermalnimi termalnimi opeklinami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tem zdravilom lahko izvaja le usposobljeni zdravstveni delavec v specializiranem centru za opekline.

Odmerjanje

Odrasli

2 g praška v 20 g gela se nanese na 1 % celotne površine telesa (CPT), kar ustreza približno 180 cm² odraslega z debelino plasti gela od 1,5 do 3 mm.

5 g praška v 50 g gela se nanese na 2,5 % CPT, kar ustreza približno 450 cm² odraslega z debelino plasti gela od 1,5 do 3 mm.

Zdravilo NexoBrid se ne sme nanesti na več kot 15 % CPT (glejte tudi poglavje 4.4, Koagulopatija).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (od rojstva do 18. leta starosti)

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 18 let se zdravila NexoBrid ne sme nanesti na več kot 15 % CPT.

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 0 do 3 leta, se tega zdravila ne sme nanesti na več kot 10 % CPT.

Zdravilo naj bo 4 ure v stiku z rano opekline. Informacije o uporabi tega zdravila na predelih, kjer so eshare ostale po prvem nanosu, je malo.

Drugi in nadaljnji nanosi se ne priporočajo.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Ni podatkov o uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic. Te bolnike je treba skrbno spremljati.

Okvara jeter

Ni podatkov o uporabi pri bolnikih z okvaro jeter. Te bolnike je treba skrbno spremljati.

Starejši bolniki

Izkušenj pri starejših bolnikih (> 65 let) je malo. Odmerka ni treba prilagajati.

Način uporabe

dermalna uporaba

Pred uporabo je treba prašek zmešati z gelom, da nastane enakomeren gel. Za navodila o mešanju glejte poglavje 6.6.

Zmešan gel se nanese na čist in vlažen predel ranjene kože, na katerem ni keratina (mehurji so odstranjeni).

Eno vialo, gel ali rekonstituiran gel uporabite samo enkrat.

Pred nanosom gela je treba lokalno nanesena zdravila (kot sta srebrov sulfadiazin ali povidon-jod) z rane odstraniti in rano očistiti, saj eshare, prepojene z zdravili in njihovimi ostanki, zmanjšajo aktivnost gela in njegovo učinkovitost.

Za navodila o pripravi zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Previdnostni ukrep, ki ga je treba sprejeti pred ravnanjem ali uporabo zdravila

Pri mešanju praška tega zdravila z gelom je potrebno pravilno ravnanje, ki vključuje nošenje rokavic in zaščitnih oblačil ter očal za zaščito oči in kirurške maske (glejte poglavje 4.4). Praška ni dovoljeno inhalirati, glejte poglavje 6.6.

Priprava bolnika in predela rane

V enem postopku se lahko to zdravilo nanese na največ 15 % CPT (glejte tudi poglavje 4.4, Koagulopatija).

- Encimsko čiščenje rane je boleč poseg in zahteva zadostno analgezijo in/ali anestezijo. Obvladovanje bolečine je treba izvesti tako, kot se običajno izvaja pri obsežni menjavi oblog in jo je treba začeti vsaj 15 minut pred nanosom tega zdravila.
- Rano morate temeljito očistiti in odstraniti odvečne plasti keratina ali mehurje s predela rane, saj bo keratin preprečil neposreden stik eshar z gelom in preprečil, da bi zdravilo eshare odstranilo.
- Na rano morate za 2 uri položiti oblogo, namočeno s protibakterijsko raztopino.
- Pred nanosom gela morate odstraniti vsa lokalno nanesena protibakterijska zdravila. Preostala protibakterijska zdravila lahko zmanjšajo aktivnost tega zdravila in zmanjšajo njegovo učinkovitost.
- Površino, s katere želite odstraniti eshare, morate obdati z adhezivno pregrado iz sterilnega parafinskega mazila, ki ga nanesete nekaj centimetrov zunaj zdravljenega predela (uporabite razdeljevalec). Parafinska plast ne sme priti v stik s predelom, ki ga želite zdraviti, da ne prekrije eshar in prepreči, da bi prišle v neposredni stik z gelom. Da preprečite možno draženje odrgnjene kože zaradi nenamernega stika z gelom in morebitno krvavenje iz posteljice rane, je na rani akutna področja, kot so raztrganine ali esharotomne

zareze, treba zaščititi s plastjo sterilnega mastnega mazila ali z mastno oblogo (npr. z gazo z vazelinom).

- Na opeklinsko rano morate nakapati sterilno izotonično 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml). Rana mora biti med nanosom vlažna.

Nanos zdravila

- Predel, ki ga želite zdraviti, navlažite, tako da sterilno fiziološko raztopino razpršite po predelu, zamejenem z adhezivno pregrado iz mastnega mazila.
- Po mešanju morate v roku 15 minut gel lokalno nanesti na navlaženo opeklinsko rano z debelino plasti 1,5 do 3 milimetre.
- Rano morate nato prekriti s sterilno okluzivno filmsko oblogo, ki se zalepi na sterilni adhezivni pregradni material, nanesen v skladu z navodili zgoraj (glejte *Priprava bolnika in predela rane*). Zdravilo mora zapolniti celotno okluzivno oblogo, pri čemer je potrebna posebna pozornost, da pod okluzivno oblogo ne pride zrak. Z nežnim pritiskom na okluzivno oblogo na predelu stika z adhezivno pregrado je mogoče zagotoviti prileganje okluzivnega filma in sterilne adhezivne pregrade in doseči, da ostane ves gel znotraj zdravljenega predela.
- Rano z oblogo morate prekriti z ohlapno, debelo in kosmičavo oblogo ter jo pritrditi z ovojem.
- Obloga mora ostati na rani 4 ure.

Odstranjevanje zdravila

- Odstranjevanje tega zdravila je boleč poseg in zahteva zadostno analgezijo in/ali anestezijo. Bolniku morate dati ustrezen analgetik vsaj 15 minut pred odstranitvijo gela.
- Po 4 urah zdravljenja z zdravilom morate okluzivno oblogo odstraniti z aseptično tehniko.
- Adhezivno pregrado morate odstraniti s sterilnim topim inštrumentom (npr. paličico za jezik).
- Odlučene eshare morate odstraniti z rane tako, da jih obrišete s sterilnim topim inštrumentom.
- Rano morate temeljito obrisati z veliko sterilno suho gazo ali brisačo, nato pa s sterilno gazo ali brisačo, namočeno v sterilno izotonično 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml). Zdravljeni predel morate drgniti, dokler ne opazite rožnate površine s krvavimi pikicami ali belkasto tkivo. Z drgnjenjem ne boste odstranili neodluščenih eshar na predelih, kjer so ostale.
- Na rano morate še za 2 uri položiti oblogo, namočeno s protibakterijsko raztopino.

Nega očiščene rane

- Očiščen predel morate takoj prekriti z začasnim kožnim nadomestkom ali stalnim kožnim presadkom ali oblogo, da se ne osuši in/ali ne nastanejo psevdoeshare in/ali okužbe.
- Pred nanosom trajnega kožnega presadka ali začasnega kožnega nadomestka na sveže encimsko očiščeno rano morate rano prekriti z oblogo, ki je na rano mokra in navzven suha.
- Pred nanosom presadka ali primarnega ovoja je treba očiščeno posteljico rane očistiti in osvežiti, npr. s ščetkanjem ali strganjem, da se obloga sprime.
- Na rane s predeli globokih in subdermalnih opeklin je treba presaditi avtotransplantate takoj, ko je mogoče po čiščenju. Razmisliti je treba tudi o namestitvi trajnih kožnih prekritij (npr. avtotransplantatov) na globoke dermalne rane kmalu po očiščenju (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, ananas ali papaje/papain (glejte tudi poglavje 4.4), ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostna reakcija

Upoštevati je treba, da to zdravilo (beljakovinsko zdravilo) lahko povzroči senzibilizacijo.

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tem zdravilom, obstajajo poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilakso (ki se kažejo z znaki, kot so izpuščaj, eritem, hipotenzija, tahikardija) (glejte poglavje 4.8). Ocenili so, da je bila v teh primerih možna vzročna povezava s tem zdravilom, vendar pa je treba upoštevati tudi morebitno alergijo na sočasna zdravila, kot so opioidni analgetiki.

V literaturi poročajo o alergijskih reakcijah na bromelain za inhaliranje (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in drugimi takojšnjimi reakcijami, ki se kažejo z znaki, kot so bronhospazem, angioedem, urtikarija in reakcije sluznice in prebavil). V študiji, v kateri so ocenjevali količino delcev v zraku med pripravo tega zdravila, niso opazili tveganja pri poklicni izpostavljenosti.

Poleg tega so poročali o zakasnelih alergijskih kožnih reakcijah (heilitis) po daljši dermalni izpostavljenosti (ustna voda) in o sumu na senzibilizacijo po peroralni izpostavitvi in po večkratni poklicni izpostavljenosti dihalnih poti.

Pred uporabo zdravila je treba preveriti anamnezo alergij (glejte poglavji 4.3 in 6.6).

Izpostavljenost kože

V primeru izpostavljenosti kože je treba zdravilo izprati z vodo, da se zmanjša možnost senzibilizacije kože (glejte poglavje 6.6).

Navzkrižna senzibilizacija

V literaturi poročajo o navzkrižni senzibilizaciji med bromelainom in papajo/papainom ter beljakovinami lateksa (znana kot sindrom alergije na lateks in sadje), čebeljim strupom in pelodom oljke.

Analgezija

Encimsko čiščenje rane je boleč poseg in ga lahko izvedemo le po doseženi zadostni analgeziji in/ali anesteziji.

Opekline, pri katerih se to zdravilo ne priporoča

Zdravilo se ne priporoča za uporabo pri:

- prodirajočih opeklinskih ranah z izpostavitvijo ali možno izpostavitvijo tujkov (npr. vsadkov, spodbujevalnikov in šantov) in/ali vitalnih struktur (npr. velikih žil, oči) med čiščenjem,
- kemičnih opeklinskih ranah,
- ranah, kontaminiranih z radioaktivnimi ali drugimi nevarnimi snovmi, da se preprečijo nepredvidljive reakcije z zdravilom in zaradi večjega tveganja širjenja nevarnih snovi,
- opeklinah stopal pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih z okluzivno žilno boleznijo,
- električnih opeklinah.

Opekline, pri katerih je izkušenj malo oz. izkušenj ni

Z uporabo tega zdravila ni izkušenj pri perinealnih in genitalnih opeklinah.

Uporaba pri bolnikih s kardiopulmonalnim ali pulmonalnim obolenjem

To zdravilo je treba pri bolnikih z boleznijo src in pljuč ali boleznijo pljuč, vključno s poškodbami pljuč zaradi opeklin in sumom na poškodbe pljuč zaradi opeklin uporabiti previdno.

Uporaba pri bolnikih s krčnimi žilami

To zdravilo je treba previdno uporabljati na mestih s krčnimi žilami, da se prepreči erozija stene žil in tveganje krvavitve.

Opekliške rane na obrazu

V literaturi poročajo o uspešni uporabi tega zdravila pri opeklinških ranah na obrazu. Kirurgi za opekline, ki nimajo izkušenj z uporabo tega zdravila, ga ne smejo začeti uporabljati pri opeklinških ranah na obrazu. To zdravilo morate pri takih bolnikih uporabiti previdno.

Zaščita oči

Preprečite neposreden stik z očmi. Med zdravljenjem obraznih opeklin je treba oči skrbno zaščititi z mastnim oftalmičnim mazilom na predelu oči in adhezivno pregradno vazelinsko mastjo okrog oči, da se oči izolirajo in prekrijejo z okluzivno oblogo.

Če pride do izpostavitve, izpostavljene oči vsaj 15 minut izpirajte z veliko vode. Pred čiščenjem rane in po njem je priporočljivo opraviti oftalmološki pregled.

Sistemska absorpcija

Koncentrat proteolitičnih encimov, obogaten z bromelainom, se sistemsko absorbira iz območja opekliške rane (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z opeklinami na več kot 15 % CPT so farmakokinetični podatki omejeni. Zaradi varnostnih pomislekov (glejte tudi poglavje 4.4, Koagulopatija) tega zdravila ne nanašajte na več kot 15 % celotne površine telesa (CPT) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 18 let. Pri pediatričnih bolnikih, starih od 0 do 3 leta, se tega zdravila ne sme nanesti na več kot 10 % CPT.

Preprečevanje zapletov z rano

Pri uporabi tega zdravila upoštevajte splošna načela pravilnega čiščenja opeklinških ran. To vključuje pravilno prekrivanje ran pri izpostavljenem tkivu (glejte poglavje 4.2).

V kliničnih študijah so pustili, da so se rane z vidnimi ostanki kože zacelile s spontano epitelializacijo. V številnih primerih ni prišlo do ustrezne zacelitve, zato je bilo kasneje predel treba prekriti z avtotransplantatom, kar je upočasnilo zapiranje rane, ki je lahko povezano z večjim tveganjem za zaplete, povezane z rano. Zato je treba subdermalne in globoke opekline, ki se ne bodo pravočasno zacelile same z epitelizacijo, po čiščenju s tem zdravilom prekriti z avtotransplantatom takoj, ko je možno (glejte poglavje 5.1). Skrbno je treba razmisliti tudi o namestitvi trajnih kožnih prekritij (npr. avtotransplantatov) na globoke dermalne opekline takoj po čiščenju s tem zdravilom (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Kot pri kirurško čiščeni opeklinški rani je treba očiščeni predel za zaščito pred izsušitvijo in/ali nastankom psevdoeschar in/ali okužb takoj prekriti z začasnimi ali stalnimi kožnimi nadomestki ali oblogami. Pri nanosu stalnega kožnega presadka (npr. avtotransplantata) ali začasnega kožnega nadomestka (npr. alotransplantata) na svež encimsko očiščen predel, bodite pozorni na čiščenje in osvežitev očiščene rane, npr. s ščetkanjem ali strganjem, da se obloga sprime.

Koagulopatija

Kot o možnih neželenih učinkih po peroralnem dajanju bromelaina so v literaturi poročali o zmanjšani agregaciji trombocitov in ravni fibrinogenov v plazmi ter zmernem povečanju delnega tromboplastinskega in protrombinskega časa. Podatki pri živalih *in vitro* kažejo, da lahko bromelain spodbuja fibrinolizo. Med kliničnim razvojem tega zdravila ni bilo znakov povečane nagnjenosti h krvavitvam ali krvavitve na mestu čiščenja.

Zdravljenja se ne sme uporabljati pri bolnikih z motnjami koagulacije, ki niso pod nadzorom. Zdravilo je treba pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje ali druga zdravila, ki vplivajo na koagulacijo, in pri bolnikih z nizkim številom trombocitov in povečanim tveganjem zaradi drugih razlogov, npr. želodčnih čirov in sepse, uporabljati previdno. Bolnike je treba nadzirati za možne znake nenormalnosti pri koagulaciji in znake krvavitve.

Klinično spremljanje

Poleg rutinskega spremljanja bolnikov z opeklinami (npr. vitalni znaki, status prostornine/vode/elektrolitov, celotna krvna slika, ravni albumina v serum in jetrnega encima), je treba bolnike, ki se zdravijo s tem zdravilom, spremljati tudi za:

- povečanje telesne temperature,
- znake lokalnih in sistemskih vnetnih in kužnih procesov,
- stanja, ki bi jih lahko povzročilo ali poslabšalo premediciranje z analgetiki (npr. dilatacija želodca, navzea in tveganje nenadnega bruhanja, zaprtost) ali antibiotična profilaksa (npr. driska),
- znake lokalnih ali sistemskih alergijskih reakcij,
- možnega učinka na hemostazo (glejte zgoraj).

Odstranite vseh lokalno nanesenih protibakterijskih zdravil pred nanosom tega zdravila

Pred nanosom tega zdravila je treba odstraniti vsa lokalno nanesena protibakterijska zdravila. Preostala protibakterijska zdravila zmanjšajo aktivnost tega zdravila in zmanjšajo njegovo učinkovitost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zdravila, ki vplivajo na koagulacijo

Kot o možnih neželenih učinkih po peroralnem dajanju bromelaina so poročali o zmanjšani agregaciji trombocitov in ravni fibrinogenov v plazmi ter zmernem povečanju delnega tromboplastinskega in protrombinskega časa. Podatki pri živalih *in vitro* kažejo, da lahko bromelain spodbuja fibrinolizo. Zato sta pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na koagulacijo, potrebna previdnost in spremljanje (glejte tudi poglavje 4.4.).

Substrati CYP2C8 in CYP 2C9

Ko se to zdravilo absorbira, je zaviralec citokroma P450 2C8 (CYP2C8) in P450 2C9 (CYP2C9). To je treba upoštevati, če se to zdravilo uporablja pri bolnikih, ki prejemajo substrate CYP2C8 (vključno z amiodaronom, amodiakinom, klorokvinom, fluvastatinom, paklitakselom, pioglitazonom, repaglinidom in torazemidom) in substrati CYP2C9 (vključno z ibuprofenom, tolbutamidom, glipizidom, losartanom, celekoksibom, varfarinom in fenitoinom).

Lokalna protibakterijska zdravila

Lokalno nanesena protibakterijska zdravila (kot sta srebrov sulfadiazin ali povidon-jod) lahko zmanjšajo učinkovitost tega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Fluorouracil in vinkristin

Bromelain lahko okrepi delovanje fluorouracila in vinkristina. Bolnike je treba opazovati zaradi povečane toksičnosti.

Zaviralci ACE

Bromelain lahko okrepi hipotenzivni učinek zaviralcev ACE, kar povzroči večji padec krvnega tlaka, kot je pričakovano. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba spremljati krvni tlak.

Benzodiazepini, barbiturati, narkotiki in antidepresivi

Bromelain lahko poveča zaspanost, ki jo povzročijo nekatera zdravila (npr. benzodiazepini, barbiturati, narkotiki in antidepresivi). To je treba upoštevati pri odmerjanju teh zdravil.

Pediatrična populacija

Študij medsebojnega delovanja pri otrocih/mladostnikih niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom, pri nosečnicah ni. Ni dovolj študij na živalih za pravilno oceno možnosti vpliva tega zdravila na razvoj zarodka ali plodu (glejte poglavje 5.3).

Ker varnosti uporabe zdravila med nosečnostjo še niso dokazali, ga ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se koncentrat proteolitičnih encimov, obogaten z bromelainom, ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Od uvedbe zdravila NexoBrid je treba za vsaj 4 dni prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študij za ocenitev učinka tega zdravila na plodnost niso opravili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Navedba smiselna ni potrebna.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so v združenih populacijah odraslih iz študij MW2004, MW2005, MW2008 in MW2010 v kraku z zdravilom (skupaj 203 bolniki) najpogosteje poročali, so pireksija (13,3 %) in bolečina (3,9 %).

Neželeni učinki, o katerih so v združeni pediatrični populaciji (od 0 do 18 let) (skupaj 89 bolnikov) iz študij MW2004, MW2008 in MW2012 v kraku z zdravilom najpogosteje poročali, so pireksija (16,9 %) in bolečina (7,9 %).

Seznam neželenih učinkov do 3 mesece po zaprtju rane

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Spodaj predstavljene pogostnosti neželenih učinkov izhajajo iz uporabe tega zdravila za odstranjevanje eshar z globokih dermalnih in subdermalnih opeklin pri režimu z lokalno protibakterijsko profilakso, priporočeno analgezijo/anestezijo ter prekrivanjem predela rane po nanosu zdravila za 4 ure z okluzivno oblogo, ki zadrži to zdravilo na rani.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: okužba rane, vključno s celulitisom*

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: alergijske reakcije, ki niso resne, na primer izpuščaj^a
Neznana: resne alergijske reakcije, vključno z anafilakso^a

Srčne bolezni

Pogosti: tahikardija*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: zapleti z rano*, lokalni izpuščaj, lokalni pruritus
Občasni: intradermalni hematomi

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: pireksija/hipertermija*
Pogosti: lokalna bolečina*

* glejte »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

^a glejte poglavje 4.4.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pireksija/hipertermija

V združenih populacijah odraslih iz študij MW2004, MW2005, MW2008 in MW2010 z rutinskim protibakterijskim namakanjem pred zdravljenjem in po njem (glejte poglavje 4.2), so o pireksiji ali hipertermiji in zvišani telesni temperaturi poročali pri 13,3 % odraslih bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom, v primerjavi z 9,7 % zdravljenih s standardno nego.

V zgodnjih študijah brez protibakterijskega namakanja (študiji MW2001 in MW2002) so o pireksiji ali hipertermiji poročali pri 35,1 % bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom, v primerjavi z 8,6 % bolnikov, zdravljenih s standardno nego..

V združeni pediatrični populaciji iz študij MW2004, MW2008 in MW2012 z rutinskim protibakterijskim namakanjem pred zdravljenjem in po njem so o pireksiji ali hipertermiji poročali pri 16,9 % bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom, v primerjavi z 9,3 % bolnikov, zdravljenih s standardno nego.

Lokalna bolečina

V združenih populacijah odraslih bolnikov iz študij MW2004, MW2005, MW2008 in MW2010, kjer so preventivno uporabljali analgetike (kot je navedeno v poglavju 4.2), so o neželenem učinku, povezanem z bolečino, poročali pri 3,9 % bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom, v primerjavi s 3,5 % bolnikov, zdravljenih s standardno nego.

V zgodnjih študijah pred uvedbo preventivnih ukrepov (študiji MW2001 in MW2002), ki sta vključevali odrasle bolnike, kjer so analgetike uporabljali po potrebi, so o neželenem učinku, povezanem z bolečino, poročali pri 23,4 % bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom, v primerjavi s 5,7 % bolnikov, zdravljenih s standardno nego.

V združeni pediatrični populaciji iz študij MW2004, MW2008 in MW2012 (po uvedbi preventivnih ukrepov) so o neželenem učinku, povezanem z bolečino, poročali pri 7,9 % bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom, v primerjavi z 9,3 % bolnikov, zdravljenih s standardno nego.

Okužba rane

V združenih študijah pri odraslih, v katerih so rutinsko uporabljali protibakterijsko namakanje zdravljenega predela pred nanosom zdravila in po njem (študije MW2004, MW2005, MW2008 in MW2010), je bila pogostnost okužbe rane večja v skupini s standardno nego: 5,9 % v skupini z zdravilom v primerjavi s 6,3 %, v skupini s standardno nego, pogostnost celulitisa pa je bila 1,1 % v skupini z zdravilom v primerjavi z 0,6 % v skupini s standardno nego.

V združeni pediatrični populaciji iz študij MW2004, MW2008 in MW2012 so o okužbi rane poročali pri 1,1 % bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom v primerjavi z 8,1 % bolnikov zdravljenih s standardno nego.

Zapleti z rano

Zapleti z rano, o katerih so poročali, vključujejo naslednje: poglobitev rane, izsušitev rane, ponovno odprtje rane, izgubo presadka/odpoved presadka.

V združenih odraslih populacijah iz študij 2. in 3. faze, vključno s študijami pred uvedbo protibakterijskega namakanja in po njem (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 in MW2010), v katerih je sodelovalo 280 bolnikov, ki so jih zdravili s tem zdravilom, in 179 bolnikov, ki so prejeli standardno nego, so poročali o naslednjih pogostnostih (zdravilo v primerjavi s standardno nego): zapleti z rano: 3,2 % v primerjavi z 1,7 %, , razkroj rane 1,1 % v primerjavi z 0,6 %, izguba kožnega presadka/odpoved presadka 2,9 % v primerjavi z 2,2 %.

V združeni pediatrični populaciji iz študij MW2004, MW2008 in MW2012 so poročali o zapletu z rano s podobno pogostnostjo v skupini, zdravljeni z zdravilom (5,6 %) v primerjavi s standardno nego (5,8 %); odpoved/izguba kožnega presadka pri tem zdravilu v primerjavi s standardno nego je bila 1,1 % v primerjavi z 2,4 %.

Tahikardija

V združeni odrasli populaciji iz študij 2. in 3. faze (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 in MW2010) se je pri 2,9 % bolnikov pojavila tahikardija, ki je bila časovno blizu zdravljenju s tem zdravilom. V kraku s standardno nego in vehiklom za gel niso poročali o tahikardiji. V združeni pediatrični populaciji iz študij MW2004, MW2008 in MW2012 so o tahikardiji poročali z manjšo pogostnostjo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom (1,1 %), v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s standardno nego (3,5 %).

Razmisliti je treba tudi o drugih vzrokih tahikardije (npr. splošno stanje opekline, posegi, ki povzročajo bolečino, zvišana telesna temperatura in dehidracija).

Pediatrična populacija

Izkušnje pri pediatričnih bolnikih v kliničnem preskušanju (od novorojenčkov do 18. leta starosti) vključujejo uporabo tega zdravila v namenski študiji, nadzorovani s standardno nego (MW2012), v kateri je bilo temu zdravilu izpostavljenih 69 bolnikov (starostni razpon od novorojenčkov do 18 let; glejte poglavje 5.1 za starostno porazdelitev), in uporabo pri pediatričnih bolnikih v študijah MW2004 in MW2008, ki sta vključevali 17 oziroma 3 pediatrične bolnike (starostni razpon od 4 do 17 let). Na splošno je varnostni profil pri pediatričnih bolnikih podoben varnostnemu profilu pri odraslih. Zaradi majhnega števila neželenih učinkov, o katerih so poročali v vsaki starostni skupini, ni mogoče sprejeti veljavnih sklepov o morebitnih s starostjo povezanih razlikah v varnostnem profilu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#)

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravljenje s koncentratom proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom, pripravljenim v razmerju prašek:gel 1:5 (0,16 g na g mešanega gela) pri bolnikih z globokimi dermalnimi in subdermalnimi opeklinami v okviru klinične študije ni imelo za posledico značilno drugačnih izsledkov o varnosti, ko so jih primerjali z zdravljenjem s koncentratom proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom, pripravljenimi v razmerju prašek:gel 1:10 (0,09 g na 1 g mešanega gela).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: pripravki za zdravljenje ran in razjed, proteolitični encimi; oznaka ATC: D03BA03

Mehanizem delovanja

Mešanica encimov v tem zdravilu raztopi eshar z opekline rane. Specifične sestavine, odgovorne za ta učinek, niso bile ugotovljene. Glavna sestavina je bromelain.

Klinična učinkovitost in varnost

Med kliničnim razvojem so skupaj 536 bolnikov zdravili s koncentratom proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom.

Študija DETECT (MW2010) (faza 3b)

Ta študija je bila randomizirana, nadzorovana, za raziskovalca slepa študija s tremi skupinami, v kateri so primerjali to zdravilo s standardno nego in zdravljenjem z vehiklom za gel pri odraslih preskušancih z globoko dermalno in/ali subdermalno opeklino.

Standardna nega je po presoji raziskovalca vključevala kirurško in nekirurško standardno nego za odstranitev eshar. Preskušanci, ki so bili v kraku z zdravilom in vehiklom za gel in pri katerih so po obdobju lokalnega zdravljenja ostale eshare, so bili zdravljeni s standardno nego.

Skupno so randomizirali 175 preskušancev v razmerju 3 : 3 : 1 (to zdravilo : standardna nega : vehikel za gel), zdravljenje pa je prejelo 169 preskušancev. Povprečna starost je bila 41 let, 70 % preskušancev je bilo moških in 30 % žensk.

V študijo je bilo vključenih 16 bolnikov, starih ≥ 65 let (9,1 %). Sedem (7) (9,3 %) bolnikov v kraku z zdravilom, 5 (6,7 %) bolnikov v kraku s standardno nego in 4 (16 %) bolniki v kraku z vehiklom za gel. Preiskovanci so imeli eno ali več ciljnih ran, ki jih je bilo treba zdraviti zaradi odstranitve eshar. Povprečni odstotek CPT vseh ciljnih ran na preskušanca je bil 6,1 %. Večina preskušancev (82 %) je imela eno do dve ciljni rani.

Primarni opazovani dogodek je bila pogostnost popolne odstranitve eshar (> 95 %) v primerjavi z vehiklom za gel. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali čas do popolne odstranitve eshar, pogostnost kirurške ekscizije posegov in izguba krvi, povezana s čiščenjem, v primerjavi s standardno nego. Čas do popolnega zaprtja rane, dolgoročno ohranjanje estetike in merila za funkcionalnost po modificirani vancouvski lestvici za oceno brazgotin (MVSS – Modified Vancouver Scar Scale) po 12-mesečnem obdobju spremljanja so analizirali kot opazovane dogodke za oceno varnosti.

Pogostnost popolne odstranitve eshar v študiji DETECT

	NexoBrid (OE/n)	Vehikel za gel (OE/n)	Vrednost p
Pogostnost popolne odstranitve eshar	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	$p < 0,0001$

OE = odstranitev eshar.

V primerjavi s standardno nego je to zdravilo povzročilo pomembno zmanjšanje pogostnosti kirurške odstranitve eshar (tangencialne/manjše ekscizije/avulzije/ekscizije s sistemom Versajet in/ali dermabrazije), skrajšanje časa do popolne odstranitve eshar in zmanjšanje dejanske izgube krvi, povezane z odstranjevanjem eshar, kot je prikazano spodaj. Pri starejši populaciji so opazili podobno učinkovito odstranitev eshar.

Pogostnost kirurške ekscizije eshar, čas do popolne odstranitve eshar in izguba krvi v študiji DETECT

	NexoBrid (n = 75)	Standardna nega (n = 75)
Pogostnost kirurške ekscizije (število preskušancev)	4,0 % (3)	72,0 % (54)
Mediani čas do popolne odstranitve eshar	1,0 dneva	3,8 dneva
Izguba krvi, povezana z odstranjevanjem eshar	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1020,3 ml

Dolgoročni podatki (12 in 24 mesecev po zaprtju rane)

Preskušanje 3. faze (DETECT) je vključevalo dolgotrajno spremljanje za oceno ohranjanja estetike in funkcionalnosti ob obiskih po 12 in 24 mesecih spremljanja. Po 12 mesecih je modificirana vancouvrska lestvica za oceno brazgotin (MVSS) pokazala, da so bili izidi po uporabi tega zdravila, standardne nege in vehikla za gel primerljivi, pri čemer so bile povprečne ocene 3,70, 5,08 oziroma 5,63. Po 24 mesecih so bile povprečne ocene po MVSS 3,04, 3,30 oziroma 2,93. Statistične analize so pokazale neinferiornost (predhodno opredeljena mejna vrednost za NI 1,9 točke) zdravljenja z zdravilom v primerjavi s standardno nego in tudi, da zdravljenje s tem zdravilom nima nobenega klinično pomembnega negativnega vpliva na ohranjanje estetike brazgotine zaradi opekline in funkcionalnosti po 24 mesecih po zaprtju rane v primerjavi s standardno nego.

Funkcionalnost in kakovost življenja, izmerjeni po 12 in 24 mesecih, sta bili v vseh zdravljenih skupinah podobni. Povprečne ocene na lestvici za oceno funkcionalnosti spodnjih okončin (LEFS - Lower Extremity Functional Scale), povprečne ocene na lestvici QuickDASH, ocene gibljivosti in dolgoročna kakovost življenja, ki so jo merili z vprašalnikom EQ-5D VAS (vizualna analogna lestvica) in kratkim vprašalnikom o zdravstvenem stanju, povezanem z opeklinami (BSHS-B – Burn Specific Health Scale-Brief), so bile v vseh zdravljenih skupinah podobne.

Varnost za srce

V podštudiji za oceno varnosti za srce so uporabili EKG-izvide do 150 bolnikov, da bi ocenili morebitne učinke zdravila na parametre EKG. Študija ni pokazala jasnega vpliva tega zdravila na srčni utrip, interval PR, trajanje kompleksa QRS (depolarizacijo srca) in repolarizacijo srca (QTc). Na EKG-izvidih niso opazili nobenih novih klinično pomembnih morfoloških sprememb, ki bi bile razlog za skrb.

Študija MW2004 (3. faze)

To je bila randomizirana, multicentrična, multinacionalna, odprta, potrditvena študija 3. faze, v kateri so ocenjevali to zdravilo v primerjavi s standardno nego pri hospitaliziranih bolnikih z globokimi dermalnimi in subdermalnimi opeklinami 5 do 30 % CPT in s skupnimi opeklinskimi ranami do 30 % CPT. Povprečna površina zdravljene ciljne rane v odstotku CPT je bila $5,1 \pm 3,5$ pri uporabi tega zdravila in $5,2 \pm 3,4$ pri uporabi standardne nege.

Razpon starosti v skupini, zdravljeni s tem zdravilom, je bil 4,4 do 55,7 let. Razpon starosti v skupini, zdravljeni s standardno nego, je bil 5,1 do 55,7 let.

Sočasni opazovani dogodki za analizo učinkovitosti so bili:

- odstotek globokih dermalnih ran, ki jih je bilo treba naknadno čistiti z ekscizijo ali dermabrazijo, in
- odstotek globokih dermalnih ran, oskrbljenih z avtotransplantati.

Drugi sočasni primarni opazovani dogodek je bil ocenjen le za globoke dermalne opekline, saj je treba pri subdermalnih opeklinah vedno uporabiti presadek.

Podatki o učinkovitosti za to študijo za vse starostne skupine skupaj in za analize podskupin za otroke in mladostnike so povzeti spodaj.

	Zdravilo NexoBrid	Standardna nega	vrednost p
Globoke dermalne opekline, ki potrebujejo ekscizijo/dermabrazijo (operativni poseg)			
Število ran	106	88	
% ran, ki jih je treba operirati	15,1 %	62,5 %	< 0,0001
% predela ran z ekscizijo ali dermabrazijo ¹ (povprečje ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	< 0,0001
Globoke dermalne rane z avtotransplantatom*			
Število ran	106	88	
% ran z avtotransplantatom	17,9 %	34,1 %	0,0099
% predela ran z avtotransplantatom (povprečje ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
Globoke dermalne in subdermalne opekline, ki potrebujejo ekscizijo/dermabrazijo (operativni poseg)			
Število ran	163	170	
% ran, ki jih je treba operirati	24,5%	70,0%	<0.0001
% predela ran z ekscizijo ali dermabrazijo ¹ (povprečje ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	< 0,0001
Čas do popolnega zaprtja rane (čas od PRS**)			
Število bolnikov ²	70	78	
Dnevi do zaprtja zadnje rane (povprečje ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	
Čas do uspešne odstranitve eshar			
Število bolnikov	67	73	
Dnevi (povprečje ± SD) od prostovoljnega soglasja	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	
Bolniki, pri katerih niso poročali o uspešni odstranitvi eshar	7	8	

¹ Izmerjeno pri prvi obravnavi, če je bilo kirurških obravnav več.

² Vsi randomizirani bolniki, za katere so bili na voljo podatki o popolnem zaprtju ran.

*Ta končna točka je bila ocenjena le za globoke dermalne opekline, saj je treba pri subdermalnih opeklinah vedno uporabiti presadek.

** Obrazec prostovoljnega soglasja

Dolgoročni podatki

Dolgoročno nastajanje brazgotin in kakovost življenja pri odraslih in otrocih, ki so sodelovali v študiji MW2004, so ocenili v neintervencijskem, za ocenjevalca slepem podaljšku študije MW2004.

Vključena populacija 89 preskušancev, vključno z 72 odraslimi in 17 pediatričnimi preskušanci (< 18 let), je bila reprezentativna za populacijo iz študije MW-2004.

Ocenjevanje brazgotin po 2–5 letih z lestvico MVSS je pokazalo, da so bili izidi v preučevanih skupinah primerljivi, pri čemer je bila povprečna skupna ocena pri uporabi zdravila 3,12 v primerjavi s standardno nego, kjer je bila ocena 3,38 (p = 0,88).

Kakovost življenja so ocenili pri odraslih z vprašalnikom SF-36. Povprečne ocene pri različnih parametrih so bile v obeh skupinah podobne. Skupna ocena pri telesni komponenti (51,1 v primerjavi z 51,3,) in skupna ocena pri duševni komponenti (51,8 v primerjavi z 49,1) sta bili v obeh skupinah primerljivi.

Pediatrična študija MW2012 (CIDS)

Ta študija je randomizirana (1 : 1), odprta, s standardno nego nadzorovana študija vzporednih skupin pri 145 hospitaliziranih preskušancih (starih od 0 do 18 let) z globokimi dermalnimi in subdermalnimi termalnimi opeklinami, ki so prizadele od 1 % do 30 % skupne površine telesa (povprečna površina cilje rane: 5,57 % CPT). Preiskovanci so bili randomizirani za to zdravilo (2 g praška v 20 g gela na 180 cm² za 4 ure) ali standardno nego (kirurški in/ali nekirurški postopki odstranjevanja eshar). Spremljali so tri primarne končne točke: mediana časa do popolne odstranitve eshar, % kirurško odstranjene površine rane ter izgled in funkcija kože 12 mesecev po zaprtju rane (ocena po modificirani vancouvrski lestvici za oceno brazgotin). Demografski podatki in glavni rezultati so predstavljeni v spodnji preglednici.

Skupaj 145 bolnikov je bilo randomiziranih in vključenih v nabor za celotno analizo (FAS - full analysis set): 72 v krak z zdravilom in 73 v krak s standardno nego. 139 (95,9 %) od teh bolnikov je bilo zdravljenih in vključenih v nabor za analizo varnosti (SAS - safety analysis set): 69 (95,8 %) v krak z zdravilom in 70 (95,9 %) v krak s standardno nego.

Starostna porazdelitev je bila sledeča (zdravilo v primerjavi s standardno nego): 0-11 mesecev 4 v primerjavi s 4, 12-23 mesecev 19 v primerjavi z 18, 24 mesecev-3 leta: 15 v primerjavi s 15, 4-11 let 25 v primerjavi s 25 in 12-18 let: 9 v primerjavi z 11.

Na splošno so bili starost, etnična pripadnost, višina, telesna masa in indeks telesne mase (ITM) bolnikov v obeh skupinah zdravljenja podobni. Na ravni bolnikov je bil povprečni % CPT ciljne rane 5,85 % za bolnike v kraku z zdravilom v primerjavi s 5,30 % v kraku s standardno nego.

Rezultati učinkovitosti:

V primerjavi s standardno nego je zdravljenje z zdravilom povzročilo bistveno krajši povprečni čas do popolne odstranitve eshar, bistveno manjši povprečni odstotek površine rane, kirurško izrezane za odstranitev eshar. Pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, je bilo manj kirurških ekscizij v primerjavi s standardno nego (glejte preglednico).

Dolgoročni rezultati (12 mesecev)

Glede videza in funkcije, ocenjenih po 12 mesecih, izmerjenih z MVSS, je bila dokazana neinferiornost zdravljenja z zdravilom v primerjavi s standardno nego (vrednost $p < 0,0001$), pri čemer je bila uporabljena meja neinferiornosti 1,9.

Pediatrična študija MW2012 (CIDS)

	Zdravilo NexoBrid (N = 72)	Standardna nega (N = 73)	p-vrednost
Starost (povprečje, SD)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Izidi			
Čas do popolne odstranitve eshar			
Mediana, dnevi (FAS)	0,99	5,99	0,0008
Odstotek kirurško izrezanega področja kože (FAS)			
Povprečje $\pm$ SD (FAS)	1,5 $\pm$ 12,13	48,1 $\pm$ 46,58	< 0,0001
MVSS pri 12. mesecih			
Povprečje $\pm$ SD (FAS)	3,83 $\pm$ 2,876	4,86 $\pm$ 3,256	< 0,0001 (prikazana neinferiornost)
Pogostnost kirurške ekscizije (%)			

Delež in število bolnikov, pri katerih je so bile eshare odstranjene s kirurško ekscizijo (FAS)*	8,33	64,38	
Povprečni čas do zadnjega zaprtja rane – opaženi podatki (dnevi)			
Povprečje ± SD (FAS)	28,65 ± 16,56	27,74 ± 18,154	

* V analizi podskupin po starostnih skupinah se je v vsaki starostni skupini dosledno pokazala inferiornost tega zdravila v primerjavi s standardno nego.

Povprečna sprememba koncentracije hemoglobina po postopkih odstranjevanja oblog tako na ravni bolnika kot na ravni postopka je bila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom, nižja v primerjavi s standardno nego.

Čas do doseženega popolnega zaprtja rane

Čas do doseženega popolnega (> 95 %) zaprtja rane za ciljno rano, je bil primerljiv med krakom z zdravilom in krakom s standardno nego. V združeni odrasli populaciji je bila Kaplan-Meierjeva ocenjena mediana časa do popolnega zaprtja rane (podatki v gručah za ciljne rane pri bolniku) (to zdravilo [N = 280] v primerjavi s standardno nego [N = 179]) : 32 (95-% IZ: 29,0-34,0) dni v primerjavi z 28 (95-% IZ: 24,0-29,0) dni.

V združeni pediatrični populaciji je bil čas do doseženega popolnega (> 95 %) zaprtja rane za ciljno rano primerljiv v kraku z zdravilom in s standardno nego. Kaplan-Meierjeva ocenjena mediana časa je bila (to zdravilo [N = 89] v primerjavi s standardno nego [N = 86]): 31 (95-% IZ: 27,0-36,0) dni v primerjavi z 31 (95-% IZ: 24,0-37,0) dni.

Rezultati obeh populacij so potrdili neinferiornost zdravljenja z zdravilom v primerjavi s standardno nego na podlagi mejne vrednosti za neinferiornost 7 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasla populacija

Absorpcija

Pri podskupini bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom, ki so sodelovali v študiji MW2010 (DETECT), so izvedli raziskovalne farmakokinetične analize.

Pri vseh bolnikih so opazili znake sistemske izpostavljenosti zdravilu v serumu po lokalni uporabi tega zdravila. Na splošno kaže, da se zdravilo hitro absorbira z mediano vrednostjo T_{max} 4,0 ure (trajanje nanosa zdravila). Izpostavljenost temu zdravilu so opazili ob izmerljivih serumskih koncentracijah do vključno 48 ur po uporabi odmerka.

Rezultati izpostavljenosti iz študije MW2010 so predstavljeni v preglednici spodaj.

Pri nekaterih bolnikih ni bilo podatkov o vrednostih po 4 urah, zato vrednosti AUC_{last} pri nekaterih bolnikih zajemajo le 4 ure izpostavljenosti, pri drugih bolnikih pa 48 ur izpostavljenosti.

Obstajala je statistično pomembna povezava med serumskimi vrednostmi C_{max} in AUC_{0-4} ter odmerkom oziroma odstotkom CPT, kar kaže na to, da se izpostavljenost povečuje v odvisnosti od odmerka/zdravljene rane. Globina zdravljene rane ima zanemarljiv vpliv na sistemsko izpostavljenost.

Povzetek farmakokinetičnih parametrov*, izmerjenih pri vseh bolnikih iz študije MW2010

ID študije	N	T _{max} mediana (razpon) (ure)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /odmerek (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /odmerek (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{last} /odmerek (h*ng/ml/g)
MW2010	21	4,0 (0,50–12)	200 ± 184 (min. = 30,7) (maks. = 830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2.500 ± 2.330	215 ± 202

* Vrednosti so navedene kot povprečne vrednosti ± SD, razen T_{max}, ki je navedena kot mediana vrednost (min.–maks.).

AUC_{last} = površina pod krivuljo do zadnje izmerljive časovne točke, AUC₀₋₄ = površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa od časa nič do časa 4 ure, C_{max} = največja opažena koncentracija, T_{max} = čas, ob katerem so opazili največjo koncentracijo.

Porazdelitev

V literaturi poročajo, da se v plazmi približno 50 % bromelaina veže na antiproteazi α₂-makroglobulin in α₁-antihimotripsin v plazmi pri človeku.

Izločanje

Povprečne vrednosti razpolovnega časa izločanja so bile od 12 do 17 ur, kar potrjuje zmanjšano prisotnost v serumu 72 ur po zdravljenju.

Pri večini bolnikov po 72 urah ni bilo mogoče določiti koncentracij.

Pediatrična populacija

Raziskovalne farmakokinetične analize so bile izvedene v PK podštudiji študije MW2012 (CIDS). Analize so bile izvedene na podatkih o koncentraciji zdravila v serumu glede na čas.

Farmakokinetični vzorci krvi so bili odvzeti 16 bolnikom, ki so se zdravili z zdravilom. Vsi bolniki so bili zdravljeni z enim samim nanosom.

Pri vseh 16 bolnikih, za katere so bili na voljo farmakokinetični vzorci, je bila ugotovljena sistemska izpostavljenost v serumu. Koncentracije so se relativno hitro povečevale, z mediano vrednosti T_{max} med 2 urama in 4 urami, kar ustreza obdobju lokalnega nanosa zdravila.

Sistemska izpostavljenost zdravilu je bila v korelaciji z uporabljenim lokalnim odmerkom.

Rezultati izpostavljenosti so navedeni v spodnji preglednici.

Povzetek farmakokinetičnih parametrov, izmerjenih pri bolnikih v študiji MW2012

(Starostna skupina v letih)	N*	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /odmerek (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /odmerek (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{last} /odmerek (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

* Deset preizkušancev je bilo vključenih v glavne farmakokinetične analize

Izločanje

Pri večini bolnikov po 48 urah ni bilo mogoče določiti merljive koncentracije zdravila, po 72 urah pa merljive koncentracije zdravila ni bilo mogoče določiti pri nobenem bolniku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri nanosu zdravila na nepoškodovano kožo mini-prašičkov se ni pojavilo pomembno draženje, vendar je pri nanosu na poškodovano (abradirano) kožo povzročilo hudo draženje in bolečine.

Enojno intravensko infuzijo raztopine, pripravljene iz praška tega zdravila, so mini-prašički dobro prenašali pri ravneh odmerkov do 12 mg/kg (dosežene ravni v plazmi so bile 2,5-kratne od ravni v plazmi pri ljudeh po nanosu klinično predlaganega odmerka na 15 % CPT), medtem ko so bili višji odmerki zelo toksični in so v številnih tkivih povzročili krvavitve. Ponavljajoče se intravensko injiciranje odmerkov do 12 mg/kg vsak tretji dan so mini-prašički dobro prenašali prve štiri injekcije, nato pa so pri ostalih dveh injekcijah opazili hude klinične znake toksičnosti (npr. krvavitev številnih organov). Ti učinki so bili po 2-tedenskem obdobju okrevanja še vedno prisotni.

Toksikološki izsledki za zdravilo pri mladičih pritlikavih prašičkov so bili podobni toksikološkim izsledkom pri odraslih. Lokalna uporaba zdravila (0,09 g/g) mladičem (starih 2 meseca) ni povzročila nobenih lokalnih in sistemskih toksikoloških ugotovitev, če je bilo zdravilo uporabljeno na opeklinjskih ranah v formulaciji in z režimom odmerjanja, ki sta ustrezna uporabi zdravila pri ljudeh. Po ponavljajočih se intravenskih injekcijah odmerkov 4, 8 in 12 mg/kg vsak tretji dan, ki so jih dajali mladičem pritlikavih prašičev, so bile po petem odmerku (10. dan) v vseh skupinah odmerkov opažene z odmerkom povezane spremembe. . Ugotovitve so vključevale konvulzije in rdečico kože ter ugotovitve, kot so zmanjšana aktivnost, oteženo dihanje in ataksija pri nekaterih živalih. Pri zdravljenih živalih so 10. dan po odmerku opazili trend podaljševanja intervalov QT in QTc. Te vrednosti so bile pridobljene po pomembnih kliničnih opažanjih, opisanih zgoraj.

V razvojnih študijah embria-zarodka pri podganah in kuncih intravensko dajanje tega zdravila ni pokazalo nobenih znakov posredne ali neposredne toksičnosti za razvoj embria ali zarodka. Vendar pa so bile ravni izpostavljenosti matere znatno nižje od najvišjih, poročanih v kliničnem okolju (10–500-krat nižje kot AUC pri človeku, 3–50-krat nižje kot C_{max} pri človeku). Ker so starševske živali to zdravilo slabo prenašale, se te študije ne obravnavajo kot pomembne za oceno tveganja pri ljudeh. To zdravilo ni pokazalo genotoksične aktivnosti pri raziskavah v standardnem nizu študij *in vitro* in *in vivo*.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

amonijev sulfat
ocetna kislina

Gel

karbomer 980
brezvodni natrijev hidrogenfosfat
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistim, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Iz mikrobiološkega vidika in ker se encimska aktivnost zdravila po mešanju progresivno manjša, je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj po pripravi (v roku 15 minut).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Shranjujte pokončno, da ostane gel na dnu steklenice, in v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 g praška v viali (steklo tipa II), zamašeni z gumijastim (bromobutilnim) zamaškom, prekriti z zaporko (aluminij), in 20 g gela v steklenički (borosilikat iz stekla tipa I), zamašeni z gumijastim zamaškom in prekriti z varnostno navojno zaporko (polipropilen, ki se poškoduje ob odpiranju).

Velikost pakiranja 1 viala s praškom in 1 steklenička z gelom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obstajajo poročila o poklicni izpostavljenosti bromelainu, ki je povzročila senzibilizacijo. Sensibilizacija se je lahko pojavila zaradi vdihavanja praška bromelaina. Alergijske reakcije na bromelain vključno anafilaktične reakcije in druge takojšnje reakcije s pojavnimi oblikami, kot so bronhospazem, angioedem, urtikarija in reakcije sluznice in prebavil. Pri mešanju praška tega zdravila z gelom je potrebno pravilno ravnanje, ki vključuje nošenje rokavic in zaščitnih oblačil ter očal za zaščito oči in kirurške maske (glejte poglavje 4.4). Praška ni dovoljeno inhalirati, glejte poglavje 4.2.

Nezgodno izpostavitve oces morate preprečiti. Če pride do izpostavitve, morate izpostavljene oči vsaj 15 minut izpirati z veliko vode. V primeru izpostavljenosti kože morate to zdravilo izpirati z vodo.

Priprava gela (mešanje praška z gelom)

- Prašek in gel sta sterilna. Pri mešanju praška z gelom morate uporabiti aseptično tehniko.
- Vialo s praškom morate previdno odpreti, tako da odtrgate aluminijasto zaporko in odstranite gumijasti zamašek.
- Pri odpiranju stekleničke z gelom morate preveriti, da se je varnostni obroček ločil od zaporke steklenice. Če je bil varnostni obroček že odtrgan od zaporke, preden ste jo odprli, morate steklenico z gelom zavreči in uporabite drugo, novo steklenico z gelom.
- Prašek nato prenesite v ustrezno stekleničko z gelom.
- Prašek in gel morate dobro premešati, da dobite enakomerno, rahlo svetlorjavo do rjavkasto mešanico. Običajno je treba prašek in gel mešati 1 do 2 minuti.
- Gel morate pripraviti ob bolnikovi postelji.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/803/001

EU/1/12/803/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. december 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 12. avgusta 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Izrael

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim pristojnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo ob prihodu zdravila na trg vsi zdravstveni delavci v specializiranih centrih za opeklino, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali in/ali predpisovali to zdravilo, deležni ustreznega usposabljanja in prejeli paket izobraževalnih gradiv.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za to zdravilo izvajati sistem nadzorovane distribucije, da zagotovi, da zdravilo v centru ne bo na voljo, dokler vsaj en kirurg iz tega centra ne opravi formalnega usposabljanja o uporabi tega zdravila. Poleg tega mora prejeti tudi izobraževalno gradivo, ki ga morajo sicer prejeti vsi možni uporabniki zdravila.

Paket izobraževalnih gradiv mora vsebovati naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo
- Paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce

Paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce mora biti pripravljen v obliki vodnika, ki po korakih opisuje zdravljenje, in vsebuje informacije o naslednjih ključnih elementih:

Pred predpisovanjem tega zdravila

- Omejitev skupne površine, ki jo je dovoljeno zdraviti, je 15 % CPT pri odraslih in otrocih/mladostnikih > 3 leta starosti, omejitev na 10 % CPT pri otrocih, starih od 0 do 3 leta.
- Tveganje za pojav alergijskih reakcij in navzkrižnih reakcij ter kontraindikacije pri bolnikih, alergičnih na ananas in papain ali na predhodni nanos zdravila
- Tveganje večje smrtnosti pri bolnikih z boleznimi srca in pljuč

Pred nanosom tega zdravila

- Potreba po protibolečinskemu zdravljenju
- Potreba po čiščenju rane in pripravi pred zdravljenjem z
 - o nanosom obloge namočene v antibakterijsko raztopino za dve uri, pred nanosom zdravila
 - o zaščito okoliških področij kože
- Način priprave zdravila in aplikacije na predel rane

Po nanosu tega zdravila

- Odstranitev tega zdravila in odluščenih eshar
- Ocena rane in opozorilo pred ponovnim zdravljenjem
- Oskrba rane po zdravljenju s tem zdravilom z
 - o nanosom obloge, namočene v protibakterijsko raztopino za dve uri
 - o izvedba postopka avtotransplantacije takoj, ko je možno po čiščenju
- Dejstvo, da lahko to zdravilo povzroči alergijsko reakcijo, večjo nagnjenost h krvavitvam in hudo lokalno draženje, in da je treba bolnike spremljati za pojav takih znakov in simptomov
- Dejstvo, da je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov okužb rane in sistemskih okužb

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

NexoBrid 2 g prašek in gel za gel
koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2 g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom, kar po mešanju ustreza 0,09 g/g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom (ali 2 g/22 g gela).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi za prašek: očetna kislina, amonijev sulfat.
Pomožne snovi za gel: karbomer 980, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in gel za gel

1 viala z 2 g praška
1 steklenica z 20 g gela

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Prašek in gel je treba pred uporabo premešati.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

dermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pokončno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/803/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NexoBrid prašek (viala)****1. IME ZDRAVILA**

NexoBrid 2 g prašek za gel
koncentrat proteolitičnih encimov, obogateni z bromelainom

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2 g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom, kar po mešanju ustreza 0,09 g/g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom (ali 2 g/22 g gela).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: očetna kislina, amonijev sulfat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za gel
2 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Prašek in gel je treba pred uporabo premešati.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

dermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/803/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**Gel za zdravilo NexoBrid prašek****1. IME ZDRAVILA**

gel za zdravilo NexoBrid 2 g

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom: 0,09 g (ali 2 g/22 g gela) po mešanju.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: karbomer 980, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINAgel
20 g**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Prašek in gel je treba pred uporabo premešati.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

dermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pokončno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/803/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

NexoBrid 5 g prašek in gel za gel
koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5 g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom, kar po mešanju ustreza 0,09 g/g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom (ali 5 g/55 g gela).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi za prašek: očetna kislina, amonijev sulfat.
Pomožne snovi za gel: karbomer 980, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in gel za gel

1 viala s 5 g praška
1 steklenica s 50 g gela

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Prašek in gel je treba pred uporabo premešati.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

dermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pokončno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/803/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NexoBrid prašek (viala)****1. IME ZDRAVILA**

NexoBrid 5 g prašek za gel
koncentrat proteolitičnih encimov, obogateni z bromelainom

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5 g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom, kar po mešanju ustreza 0,09 g/g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom (ali 5 g/55 g gela).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: očetna kislina, amonijev sulfat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za gel
5 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Prašek in gel je treba pred uporabo premešati.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

dermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/803/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Gel za zdravilo NexoBrid prašek

1. IME ZDRAVILA

gel za zdravilo NexoBrid 5 g

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom: 0,09 g/g (ali 5 g/55 g gela) po mešanju.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: karbomer 980, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

gel
50 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Prašek in gel je treba pred uporabo premešati.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

dermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pokončno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/803/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NexoBrid 2 g prašek in gel za gel

koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek pri sebi ali svojem otroku, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NexoBrid in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden se uporabi zdravilo NexoBrid
3. Kako se uporablja zdravilo NexoBrid
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NexoBrid
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NexoBrid in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo NexoBrid

Zdravilo NexoBrid vsebuje mešanico encimov, imenovano "koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom", ki se izdelujejo iz ekstrakta iz stebela rastline ananasa.

Za kaj se uporablja zdravilo NexoBrid

Zdravilo NexoBrid se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih vseh starosti za odstranjevanje opečenega tkiva iz subdermalnih ali dermalnih opeklinjskih ran kože.

Z uporabo zdravila NexoBrid se lahko zmanjšata potreba in obseg kirurške odstranitve opeklega tkiva in/ali presaditve.

2. Kaj morate vedeti, preden se uporabi zdravilo NexoBrid

Zdravila NexoBrid ne smete uporabljati:

- če ste vi ali vaš otrok alergični na bromelain
- če ste vi ali vaš otrok alergični na ananas
- če ste vi ali vaš otrok alergični na papajo/papain
- če ste vi ali vaš otrok alergični na katero koli sestavino praška ali gela (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila NexoBrid se pogovorite s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro,

- če imate vi ali vaš otrok bolezen srca;
- če imate vi ali vaš otrok sladkorno bolezen;
- če imate vi ali vaš otrok aktivno peptično razjedo v želodcu;
- če imate vi ali vaš otrok žilno bolezen (z zaporo žile);
- če imate vi ali vaš otrok povečane žile na področju blizu opekline;
- če imate vi ali vaš otrok vsadke ali srčni spodbujevalnik ali žilni šant;
- če imate vi ali vaš otrok težave s krvavitvami ali jemljete zdravila za redčenje krvi;
- če so bile vaše ali otrokove rane v stiku s kemikalijami ali drugimi nevarnimi snovmi;
- če imate vi ali vaš otrok bolezen pljuč;
- če so vaša ali otrokova pljuča poškodovana ali so morda bila poškodovana zaradi vdihavanja dima;

- če že imate vi ali vaš otrok alergijo na lateks, čebelji pik ali pelod oljke, boste morda imeli vi ali vaš otrok alergijsko reakcijo na zdravilo NexoBrid.

Alergijske reakcije lahko na primer povzročijo težave z dihanjem, kožne otekline, koprivnico, druge kožne reakcije, rdečino kože, nizek krvni tlak, hitro bitje srca in nelagodje v trebuhu ali kombinacijo teh učinkov. Če opazite vi ali vaš otrok katere koli od teh znakov ali simptomov, takoj obvestite svojega zdravnika ali negovalca.

Alergijske reakcije so lahko hude in jih je treba zdraviti.

V primeru, da je zdravilo prišlo v stik s kožo, izpirajte zdravilo NexoBrid z vodo. To je potrebno za zmanjšanje verjetnosti razvoja alergijske reakcije na zdravilo NexoBrid.

Uporaba zdravila NexoBrid za odstranjevanje opečenega tkiva lahko povzroči povišano telesno temperaturo, vnetje rane ali okužbo rane, morda pa tudi splošno okužbo. Morda bodo vas ali vašega otroka redno spremljali zaradi pojava teh stanj in morda boste prejeli zdravilo za preprečevanje ali zdravljenje okužb.

Zdravilo NexoBrid lahko zmanjša sposobnost strjevanja krvi in s tem poveča tveganje za krvavitve. Zdravilo NexoBrid je treba uporabljati previdno, če se vi ali vaš otrok zdravite z zdravili, ki zmanjšujejo sposobnost strjevanja krvi (tako imenovana zdravila za redčenje krvi) ali če ste vi ali vaš otrok na splošno nagnjeni h krvavitvam, razjedi želodca, zastrupitvi krvi ali drugim stanjem, ki lahko povzročijo krvavitev pri vas ali vašem otroku. Po zdravljenju z zdravilom NexoBrid lahko vaš zdravnik preveri, kako se kri strjuje.

Preprečite neposredni stik zdravila NexoBrid z očmi. Če zdravilo NexoBrid pride v oči, jih vsaj 15 minut izpirajte z veliko vode.

Da preprečite težave s celjenjem rane, bo obdelana opekliška rana takoj, ko je mogoče, prekrita z začasnim ali stalnim kožnim nadomestkom ali oblogo.

Zdravila NexoBrid ne uporabljajte pri kemičnih opeklinških ranah, električnih opeklinah, opeklinah stopal pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih z okluzivno žilno boleznijo, pri kontaminiranih ranah in ranah, pri katerih lahko zdravilo NexoBrid pride v stik s tujki (na primer vsadki, spodbujevalniki in šanti), velikimi žilami, očmi ali drugimi pomembnimi deli telesa. Zdravilo NexoBrid je treba previdno uporabljati na mestih z razširjenimi krčnimi žilami, da se prepreči nevarnost krvavitve iz njih.

Druga zdravila in zdravilo NexoBrid

Obvestite svojega zdravnika, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero katero koli drugo zdravilo.

Vaš zdravnik bo previden in bo opazoval znake zmanjšane strjevanja krvi ali krvavitve, ko predpisuje druga zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi, saj lahko zdravilo NexoBrid zmanjša strjevanje krvi.

Zdravilo NexoBrid lahko:

- poveča učinke nekaterih zdravil, ki jih jetrna encima, imenovana CYP2C8 in CYP2C9, deaktivirata. To je zato, ker se lahko zdravilo NexoBrid absorbira iz opeklina v krvni obtok. Primeri takih zdravil so:
 - amiodaron (uporablja se za zdravljenje nekaterih oblik nerednega bitja srca),
 - amodiakvin in klorokvin (uporabljata se za zdravljenje malarije in nekaterih oblik vnetja),
 - fluvastatin (uporablja se za zdravljenje visokega holesterola),
 - pioglitazon, repaglinid, tolbutamid in glipizid (uporabljajo se za zdravljenje sladkorne bolezni),
 - paklitaksel (uporabljata se za zdravljenje raka),
 - torazemid (uporablja se za povečanje izločanja urina),
 - ibuprofen (uporablja se za zdravljenje povišane telesne temperature, bolečine in nekaterih oblik vnetja),

- losartan (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- celekoksib (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst vnetja),
- varfarin (uporablja se za zmanjšanje strjevanja krvi) in
- fenitoin (uporablja se za zdravljenje epilepsije).
- okrepi vašo ali otrokovo reakcijo na zdravili proti raku fluorouracilu in vinkristinu,
- povzroči neželen padec krvnega tlaka, če se vi ali vaš otrok zdravite z zdravili, imenovanimi zaviralci ACE, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka in drugih bolezni.
- poveča dremavost, če se uporablja sočasno z zdravili, ki lahko povzročijo dremavost. Ta zdravila lahko na primer vključujejo zdravila za spanje, tako imenovana pomirjevala, nekatera zdravila proti bolečinam in antidepresive.
- srebrov sulfadiazin ali povidon-jod na rani lahko zmanjšata učinkovitost zdravila.

Če niste prepričani, ali vi ali vaš otrok uporabljate katerega od zgoraj navedenih zdravil, se pred uporabo zdravila NexoBrid posvetujte s svojim zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila NexoBrid med nosečnostjo ni priporočljiva.

Kot previdnostni ukrep vsaj 4 dni po nanosu zdravila NexoBrid ne smete dojiti.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

3. Kako se uporablja zdravilo NexoBrid

Zdravilo NexoBrid lahko uporabljajo samo specialisti z izkušnjami pri zdravljenju opeklin. Zdravilo bo pripravljeno tik pred uporabo in ga bo nanese zdravnik ali drug zdravstveni delavec.

Zdravilo NexoBrid 2 g prašek, vmešan v 20 g gel se nanese na predel opeklinске rane površine 1 odstotek površine telesa odraslega bolnika z debelino sloja od 1,5 do 3 milimetre. Na rani se pusti 4 ure, nato pa se odstrani. Drugi in nadaljnji nanos se ne priporoča.

- Zdravila NexoBrid se ne sme nanesti na več kot 15 % (ena osmina) celotne površine telesa naenkrat pri odraslih in otrocih/mladostnikih, starih od 4 do 18 let.
- Pri otrocih, starih od 0 do 3 leta, se to zdravilo ne sme nanesti na več kot 10 % celotne površine telesa.

Navodila za pripravo zdravila NexoBrid gel so navedena na koncu tega navodila v poglavju, namenjenemu medicinskemu ali zdravstvenemu osebju.

Preden se zdravilo NexoBrid prašek nanese na opeklinško rano, se morate prašek zmešati v gel. Uporabiti ga je treba v roku 15 minut po mešanju.

- Zdravilo NexoBrid vam bo zdravnik nanese na predel rane, ki je čist, brez mehurjev in vlažen.
- Druga zdravila (kot sta srebrov sulfadiazin ali povidon-jod) vam bodo pred nanosom zdravila NexoBrid odstranili s predela rane.
- Pred nanosom zdravila NexoBrid vam bodo na rano za 2 uri položili oblogo, namočeno s protibakterijsko raztopino.
- Vsaj 15 minut pred nanosom in odstranjevanjem zdravila NexoBrid boste vi ali vaš otrok prejeli ustrezna zdravila za preprečevanje in zdravljenje bolečine.

- Po odstranitvi zdravila NexoBrid in mrtvega tkiva z rane vam bodo na rano za 2 uri položili oblogo, namočeno s protibakterijsko raztopino.
- Viala, ki vsebuje prašek, steklenička z gelom in pripravljen zmešan gel so samo za enkratno uporabo.

Če je bil uporabljen preveliki odmerek zdravila NexoBrid

Če se na rano nanese preveč zdravila NexoBrid gel, se presežek gela obriše.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije na zdravilo NexoBrid lahko na primer povzročijo težave z dihanjem, kožne otekline, koprivnico, rdečino kože, nizek krvni tlak, hitro bitje srca in siljenje na bruhanje/bruhanje/trebušne krče ali kombinacijo teh učinkov. Če opazite vi ali vaš otrok katere koli od teh simptomov ali znakov, takoj obvestite svojega zdravnika ali negovalca.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povišana telesna temperatura

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina na zdravljenem področju opekline rane (tudi ob uporabi zdravil za preprečevanje ali blaženje bolečine, ki jo povzroči odstranjevanje opečenega tkiva)
- okužba opekline rane, vključno z okužbo kože okoli rane (celulitis)
- zapleti z rano, vključno s poglobitvijo rane, odprtjem rane, izsušitvijo rane in raztrganjem, neustreznim celjenjem kožnih presadkov
- izpuščaj ali rdečina na področju opekline rane
- alergijskimi reakcijami, ki niso resne, na primer izpuščajem
- hiter srčni utrip
- srbenje na območju opekline rane. Srbenje na področju opekline rane kot del normalnega procesa celjenja opeklin je zelo pogosto.

Občasni

- modrice na področju rane

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- resne alergijske reakcije, vključno z anafilakso

Poročanje o neželenih učinkih

Če vi ali vaš otrok opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NexoBrid

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila NexoBrid ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial, steklenice in škatle poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladnem (2 °C - 8 °C).

Zdravilo NexoBrid shranjujte pokončno, da ostane gel na dnu steklenice, in v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

Zdravilo NexoBrid uporabite v 15 minutah po mešanju praška z gelom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NexoBrid

- Učinkovina (v prašku v viali) je koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom: ena viala vsebuje 2 g, kar po mešanju ustreza 0,09 g/g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom.
- Druge sestavine so:
 - o prašek: amonijev sulfat in očetna kislina;
 - o gel: karbomer 980, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Izgled zdravila NexoBrid in vsebina pakiranja

To zdravilo je na voljo v obliki praška in gela za gel (prašek v viali (2 g) in gel v steklenički (20 g)), velikost pakiranja 1 (pakiranje vsebuje eno vialo s praškom in eno stekleničko z gelom).

Prašek je belkast do svetlorjav, gel je prozoren in brezbarven.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje

Iz mikrobiološkega vidika in ker se encimska aktivnost zdravila po mešanju progresivno manjša, je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj po pripravi (v roku 15 minut).

Zdravilo NexoBrid se nanese na čist in vlažen predel ranjene kože, na katerem ni keratina (mehurji so odstranjeni).

Pred nanosom zdravila NexoBrid je treba lokalno nanesena zdravila (kot sta srebrov sulfadiazin ali povidon-jod) odstraniti in rano očistiti.

Priprava bolnika in predela rane

- V enem postopku se lahko zdravilo NexoBrid nanese na največ 15 % CPT pri odraslih in otrocih/mladostnikih < 3 leta starosti; pri otrocih od 0 do 3 leta se ne sme zdraviti več kot 10% CPT.
- Encimsko čiščenje rane je boleč poseg in zahteva zadostno analgezijo in/ali anestezijo. Pri obsežni menjavi oblog morate uporabiti običajen način obvladovanja bolečine, ki ga je treba bolniku dati vsaj 15 minut pred nanosom zdravila NexoBrid.
- Rano morate temeljito očistiti in odstraniti odvečne plasti keratina ali mehurje s predela rane, saj bo keratin preprečil neposreden stik eshar z zdravilom NexoBrid in preprečil, da bi zdravilo NexoBrid eshare odstranilo.
- Na rano morate za 2 uri položiti oblogo, namočeno s protibakterijsko raztopino.
- Pred nanosom zdravila NexoBrid morate odstraniti vsa lokalno nanesena protibakterijska zdravila. Preostala protibakterijska zdravila lahko zmanjšajo aktivnost zdravila NexoBrid in zmanjšajo njegovo učinkovitost.
- Površino, s katere želite odstraniti eshare, morate obdati z adhezivno pregrado iz sterilnega parafinskega mazila, ki ga nanesete nekaj centimetrov zunaj zdravljenega predela (uporabite razdeljevalec). Parafinska plast ne sme priti v stik s predelom, ki ga želite zdraviti, da ne prekrije eshar in prepreči, da bi prišle v neposredni stik z zdravilom NexoBrid. Da preprečite možno draženje *odrgnjene* kože zaradi nenamernega stika z zdravilom NexoBrid in morebitno krvavenje iz posteljice rane, je na rani akutna področja, kot so raztrganine ali esharotomne zareze, treba zaščititi s plastjo sterilnega mastnega mazila ali z mastno oblogo (npr. z gazo z vazelinom). To zdravilo je treba previdno uporabljati na mestih s krčnimi žilami, da se prepreči erozija stene žil in tveganje krvavitve.
- Na opeklinsko rano morate nakapati sterilno izotonično 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml). Rana mora biti med nanosom vlažna.

Priprava zdravila NexoBrid gel (mešanje praška z gelom)

- Zdravilo NexoBrid prašek in gel sta sterilna. Pri mešanju zdravila NexoBrid prašek z gelom morate uporabiti aseptično tehniko. Praška ni dovoljeno inhalirati. Nositi je treba rokavice in zaščitna oblačila ter očala za zaščito oči in kirurško masko.
- Vialo s praškom zdravila NexoBrid morate previdno odpreti, tako da odtrgate aluminijasto zaporko in odstranite gumijasti zamašek.
- Pri odpiranju stekleničke z gelom morate preveriti, da se je varnostni obroček ločil od zaporce steklenice. Če je bil varnostni obroček že odtrgan od zaporce, preden ste jo odprli, morate steklenico z gelom zavreči in uporabiti drugo, novo steklenico z gelom.
- Prašek zdravila NexoBrid nato prenesite v ustrezno stekleničko z gelom.
- Zdravilo NexoBrid prašek in gel morate dobro premešati, da dobite enakomerno, rahlo svetlorjavo do rjavkasto mešanico. Običajno je treba zdravilo NexoBrid prašek in gel mešati 1 do 2 minuti.
- Gel zdravila NexoBrid morate pripraviti ob bolnikovi postelji.

Nanos zdravila NexoBrid

- Predel, ki ga želite zdraviti, navlažite, tako da sterilno fiziološko raztopino razpršite po predelu, zamejenem z adhezivno pregrado iz mastnega mazila.
- V roku 15 minut od mešanja morate zdravilo NexoBrid lokalno nanesti na opeklinsko rano z debelino plasti 1,5 do 3 milimetre.
- Rano morate nato prekriti s sterilno okluzivno filmsko oblogo, ki se zalepi na sterilni adhezivni pregradni material, nanesen v skladu z navodili zgoraj (glejte *Priprava bolnika in predela rane*). Zdravilo NexoBrid gel mora zapolniti celotno okluzivno oblogo, pri čemer je potrebna posebna pozornost, da pod okluzivno oblogo ne pride zrak. Z nežnim pritiskom na okluzivno oblogo na predelu stika z adhezivno pregrado je mogoče zagotoviti prileganje okluzivnega filma in pregrade in doseči, da ostane vse zdravilo NexoBrid znotraj zdravljenega predela.
- Rano z oblogo morate prekriti z ohlapno, debelo in kosmičavo oblogo ter jo pritrditi z ovojem.
- Obloga mora ostati na rani 4 ure.

Odstranjevanje zdravila NexoBrid

- Odstranjevanje zdravila NexoBrid je boleč poseg in zahteva zadostno analgezijo in/ali anestezijo. Bolniku morate dati ustrezen analgetik vsaj 15 minut pred nanosom zdravila NexoBrid.
- Po 4 urah zdravljenja z zdravilom NexoBrid morate okluzivno oblogo odstraniti z aseptično tehniko.
- Adhezivno pregrado morate odstraniti s sterilnim topim inštrumentom (npr. paličico za jezik).
- Odluščene eshare morate odstraniti z rane tako, da jih obrišete s sterilnim topim inštrumentom.
- Rano morate temeljito obrisati z veliko sterilno suho gazo ali brisačo, nato pa s sterilno gazo ali brisačo, namočeno v sterilno izotonično 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml). Zdravljeni predel morate drgniti, dokler ne opazite rožnato površino s krvavimi pikicami ali belkasto tkivo. Z drgnjenjem ne boste odstranili neodluščenih eshar na predelih, kjer so ostale.
- Na rano morate za še 2 uri položiti oblogo, namočeno s protibakterijsko raztopino.

Nega očiščene rane

- Očiščen predel morate takoj prekriti z začasnim kožnim nadomestkom ali stalnim kožnim presadkom ali oblogo, da se ne osuši in/ali ne nastanejo psevdoeshare in/ali okužbe.
- Pred nanosom trajnega kožnega presadka ali začasnega kožnega nadomestka na sveže encimsko očiščeno rano morate rano prekriti z oblogo, ki je na rano mokra in navzven suha.
- Pred nanosom presadka ali primarnega ovoja je treba očiščeno posteljico rane očistiti in osvežiti, npr. s ščetkanjem ali strganjem, da se obloga sprime.
- Na rane s predeli globokih in subdermalnih opeklin je treba presaditi avtotransplantate takoj, ko je mogoče po čiščenju z zdravilom NexoBrid. Razmisliti je treba tudi o namestitvi trajnih kožnih prekritij (npr. avtotransplantatov) na globoke dermalne rane kmalu po očiščenju z zdravilom NexoBrid.

Priporočila za varno ravnanje z zdravilom

Eno vialo zdravila NexoBrid, gel ali rekonstituiranega gela uporabite samo za enega bolnika.

Obstajajo poročila o poklicni izpostavljenosti bromelainu, ki je povzročila senzibilizacijo. Sensibilizacija se je lahko pojavila zaradi vdihavanja praška bromelaina. Alergijske reakcije na bromelain vključno anafilaktične reakcije in druge takojšnje reakcije s pojavnimi oblikami, kot so bronhospazem, angioedem, urtikarija in reakcije sluznice in prebavil. Pri mešanju zdravila NexoBrid prašek z gelom je potrebno pravilno ravnanje, ki vključuje nošenje rokavic in zaščitnih oblačil ter očal za zaščito oči in kirurške maske. Praška ni dovoljeno inhalirati.

Preprečite nezgodno izpostavitve oces. Če pride do izpostavitve, izpostavljene oči vsaj 15 minut izpirajte z veliko vode. V primeru izpostavljenosti kože izpirajte zdravilo NexoBrid z vodo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

NexoBrid 5 g prašek in gel za gel

koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek pri sebi ali svojem otroku, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NexoBrid in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden se uporabi zdravilo NexoBrid
3. Kako se uporablja zdravilo NexoBrid
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NexoBrid
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NexoBrid in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo NexoBrid

Zdravilo NexoBrid vsebuje mešanico encimov, imenovano "koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom", ki se izdelujejo iz ekstrakta iz stebela rastline ananasa.

Za kaj se uporablja zdravilo NexoBrid

Zdravilo NexoBrid se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih vseh starosti za odstranjevanje opečenega tkiva iz subdermalnih ali dermalnih opeklinjskih ran kože.

Z uporabo zdravila NexoBrid se lahko zmanjšata potreba in obseg kirurške odstranitve opeklega tkiva in/ali presaditve.

2. Kaj morate vedeti, preden se uporabi zdravilo NexoBrid

Zdravila NexoBrid ne smete uporabljati:

- če ste vi ali vaš otrok alergični na bromelain
- če ste vi ali vaš otrok alergični na ananas
- če ste vi ali vaš otrok alergični na papajo/papain
- če ste vi ali vaš otrok alergični na katero koli sestavino praška ali gela (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila NexoBrid se pogovorite s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro,

- če imate vi ali vaš otrok bolezen srca;
- če imate vi ali vaš otrok sladkorno bolezen;
- če imate vi ali vaš otrok aktivno peptično razjedo v želodcu;
- če imate vi ali vaš otrok žilno bolezen (z zaporo žile);
- če imate vi ali vaš otrok povečane žile na področju blizu opekline;
- če imate vi ali vaš otrok vsadke ali srčni spodbujevalnik ali žilni šant;
- če imate vi ali vaš otrok težave s krvavitvami ali jemljete zdravila za redčenje krvi;
- če so bile vaše ali otrokove rane v stiku s kemikalijami ali drugimi nevarnimi snovmi;
- če imate vi ali vaš otrok bolezen pljuč;
- če so vaša ali otrokova pljuča poškodovana ali so morda bila poškodovana zaradi vdihavanja dima;

- če že imate vi ali vaš otrok alergijo na lateks, čebelji pik ali pelod oljke, boste morda imeli vi ali vaš otrok alergijsko reakcijo na zdravilo NexoBrid.

Alergijske reakcije lahko na primer povzročijo težave z dihanjem, kožne otekline, koprivnico, druge kožne reakcije, rdečino kože, nizek krvni tlak, hitro bitje srca in nelagodje v trebuhu ali kombinacijo teh učinkov. Če opazite vi ali vaš otrok katere koli od teh znakov ali simptomov, takoj obvestite svojega zdravnika ali negovalca.

Alergijske reakcije so lahko hude in jih je treba zdraviti.

V primeru, da je zdravilo prišlo v stik s kožo, izpirajte zdravilo NexoBrid z vodo. To je potrebno za zmanjšanje verjetnosti razvoja alergijske reakcije na zdravilo NexoBrid.

Uporaba zdravila NexoBrid za odstranjevanje opečenega tkiva lahko povzroči povišano telesno temperaturo, vnetje rane ali okužbo rane, morda pa tudi splošno okužbo. Morda bodo vas ali vašega otroka redno spremljali zaradi pojava teh stanj in morda boste prejeli zdravilo za preprečevanje ali zdravljenje okužb.

Zdravilo NexoBrid lahko zmanjša sposobnost strjevanja krvi in s tem poveča tveganje za krvavitve. Zdravilo NexoBrid je treba uporabljati previdno, če se vi ali vaš otrok zdravite z zdravili, ki zmanjšujejo sposobnost strjevanja krvi (tako imenovana zdravila za redčenje krvi) ali če ste vi ali vaš otrok na splošno nagnjeni h krvavitvam, razjedi želodca, zastrupitvi krvi ali drugim stanjem, ki lahko povzročijo krvavitev pri vas ali vašem otroku. Po zdravljenju z zdravilom NexoBrid lahko vaš zdravnik preveri, kako se kri strjuje.

Preprečite neposredni stik zdravila NexoBrid z očmi. Če zdravilo NexoBrid pride v oči, jih vsaj 15 minut izpirajte z veliko vode.

Da preprečite težave s celjenjem rane, bo obdelana opekliška rana takoj, ko je mogoče, prekrita z začasnim ali stalnim kožnim nadomestkom ali oblogo.

Zdravila NexoBrid ne uporabljajte pri kemičnih opeklinških ranah, električnih opeklinah, opeklinah stopal pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih z okluzivno žilno boleznijo, pri kontaminiranih ranah in ranah, pri katerih lahko zdravilo NexoBrid pride v stik s tujki (na primer vsadki, spodbujevalniki in šanti), velikimi žilami, očmi ali drugimi pomembnimi deli telesa.

Zdravilo NexoBrid je treba previdno uporabljati na mestih z razširjenimi krčnimi žilami, da se prepreči nevarnost krvavitve iz njih.

Druga zdravila in zdravilo NexoBrid

Obvestite svojega zdravnika, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero katero koli drugo zdravilo.

Vaš zdravnik bo previden in bo opazoval znake zmanjšane strjevanja krvi ali krvavitve, ko predpisuje druga zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi, saj lahko zdravilo NexoBrid zmanjša strjevanje krvi.

Zdravilo NexoBrid lahko:

- poveča učinke nekaterih zdravil, ki jih jetrna encima, imenovana CYP2C8 in CYP2C9, deaktivirata. To je zato, ker se lahko zdravilo NexoBrid absorbira iz opeklin v krvni obtok. Primeri takih zdravil so:
 - amiodaron (uporablja se za zdravljenje nekaterih oblik nerednega bitja srca),
 - amodiakvin in klorokvin (uporabljata se za zdravljenje malarije in nekaterih oblik vnetja),
 - fluvastatin (uporablja se za zdravljenje visokega holesterola),
 - pioglitazon, repaglinid, tolbutamid in glipizid (uporabljajo se za zdravljenje sladkorne bolezni),
 - paklitaksel (uporabljata se za zdravljenje raka).
 - torazemid (uporablja se za povečanje izločanja urina),

- ibuprofen (uporablja se za zdravljenje povišane telesne temperature, bolečine in nekaterih oblik vnetja),
- losartan (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- celekoksib (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst vnetja),
- varfarin (uporablja se za zmanjšanje strjevanja krvi) in
- fenitoin (uporablja se za zdravljenje epilepsije).
- okrepi vašo ali otrokovo reakcijo na zdravili proti raku fluorouracilu in vinkristinu,
- povzroči neželen padec krvnega tlaka, če se vi ali vaš otrok zdravite z zdravili, imenovanimi zaviralci ACE, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka in drugih bolezni.
- poveča dremavost, če se uporablja sočasno z zdravili, ki lahko povzročijo dremavost. Ta zdravila lahko na primer vključujejo zdravila za spanje, tako imenovana pomirjevala, nekatera zdravila proti bolečinam in antidepresive.
- srebrov sulfadiazin ali povidon-jod na rani lahko zmanjšata učinkovitost zdravila.

Če niste prepričani, ali vi ali vaš otrok uporabljate katerega od zgoraj navedenih zdravil, se pred uporabo zdravila NexoBrid posvetujte s svojim zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila NexoBrid med nosečnostjo ni priporočljiva.

Kot previdnostni ukrep vsaj 4 dni po nanosu zdravila NexoBrid ne smete dojiti.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

3. Kako se uporablja zdravilo NexoBrid

Zdravilo NexoBrid lahko uporabljajo samo specialisti z izkušnjami pri zdravljenju opeklin. Zdravilo bo pripravljeno tik pred uporabo in ga bo nanese zdravnik ali drug zdravstveni delavec.

Zdravilo NexoBrid 5 g prašek, vmešan 50 g gel, se nanese na predel opeklinke rane površine 2,5 odstotka površine telesa odraslega bolnika z debelino sloja od 1,5 do 3 milimetre. Na rani se pusti 4 ure, nato pa se odstrani. Drugi in nadaljnji nanos se ne priporoča.

- Zdravila NexoBrid se ne sme nanesti na več kot 15 % (ena osmina) celotne površine telesa naenkrat pri odraslih in otrocih/mladostnikih, starih od 4 do 18 let.
- Pri otrocih, starih od 0 do 3 leta, se to zdravilo ne sme nanesti na več kot 10 % celotne površine telesa.

Navodila za pripravo zdravila NexoBrid gel so navedena na koncu tega navodila v poglavju, namenjenemu medicinskemu ali zdravstvenemu osebju.

Preden se zdravilo NexoBrid prašek nanese na opeklinsko rano, se morate prašek zmešati v gel. Uporabiti ga je treba v roku 15 minut po mešanju.

- Zdravilo NexoBrid vam bo zdravnik nanese na predel rane, ki je čist, brez mehurjev in vlažen.
- Druga zdravila (kot sta srebrov sulfadiazin ali povidon-jod) vam bodo pred nanosom zdravila NexoBrid odstranili s predela rane.
- Pred nanosom zdravila NexoBrid vam bodo na rano za 2 uri položili oblogo, namočeno v protibakterijsko raztopino.
- Vsaj 15 minut pred nanosom in odstranjevanjem zdravila NexoBrid boste vi ali vaš otrok prejeli ustrezna zdravila za preprečevanje in zdravljenje bolečine.

- Po odstranitvi zdravila NexoBrid in mrtvega tkiva z rane vam bodo na rano za 2 uri položili oblogo, namočeno s protibakterijsko raztopino.
- Viala, ki vsebuje prašek, steklenička z gelom in pripravljen zmešan gel so samo za enkratno uporabo.

Če je bil uporabljen preveliki odmerek zdravila NexoBrid

Če se na rano nanese preveč zdravila NexoBrid gel, se presežek gela obriše.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije na zdravilo NexoBrid lahko na primer povzročijo težave z dihanjem, kožne otekline, koprivnico, rdečino kože, nizek krvni tlak, hitro bitje srca in siljenje na bruhanje/bruhanje/trebušne krče ali kombinacijo teh učinkov. Če opazite vi ali vaš otrok katere koli od teh simptomov ali znakov, takoj obvestite svojega zdravnika ali negovalca.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povišana telesna temperatura

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina na zdravljnem področju opekline rane (tudi ob uporabi zdravil za preprečevanje ali blaženje bolečine, ki jo povzroči odstranjevanje opečenega tkiva)
- okužba opekline rane, vključno z okužbo kože okoli rane (celulitis)
- zapleti z rano, vključno s poglobitvijo rane, odprtjem rane, izsušitvijo rane in raztrganjem, neustreznim celjenjem kožnih presadkov
- izpuščaj ali rdečina na področju opekline rane
- alergijskimi reakcijami, ki niso resne, na primer izpuščajem
- hiter srčni utrip
- srbenje na območju opekline rane. Srbenje na področju opekline rane kot del normalnega procesa celjenja opeklin je zelo pogosto.

Občasni

- modrice na področju rane

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- resne alergijske reakcije, vključno z anafilakso

Poročanje o neželenih učinkih

Če vi ali vaš otrok opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NexoBrid

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila NexoBrid ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial, steklenice in škatle poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladnem (2 °C - 8 °C).

Zdravilo NexoBrid shranjujte pokončno, da ostane gel na dnu steklenice, in v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

Zdravilo NexoBrid uporabite v 15 minutah po mešanju praška z gelom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NexoBrid

- Učinkovina (v prašku v viali) je koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom: Ena viala vsebuje 5 g, kar po mešanju ustreza 0,09 g/g koncentrata proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom.
- Druge sestavine so:
 - o prašek: amonijev sulfat in ocetna kislina;
 - o gel: karbomer 980, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Izgled zdravila NexoBrid in vsebina pakiranja

To zdravilo je na voljo v obliki praška in gela za gel (prašek v viali (5 g) in gel v steklenički (50 g)), velikost pakiranja 1 (pakiranje vsebuje eno vialo s praškom in eno stekleničko z gelom).

Prašek je belkast do svetlorjav, gel je prozoren in brezbarven.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje

Iz mikrobiološkega vidika in ker se encimska aktivnost zdravila po mešanju progresivno manjša, je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj po pripravi (v roku 15 minut).

Zdravilo NexoBrid se nanese na čist in vlažen predel ranjene kože, na katerem ni keratina (mehurji so odstranjeni).

Pred nanosom zdravila NexoBrid je treba lokalno nanesena zdravila (kot sta srebrov sulfadiazin ali povidon-jod) odstraniti in rano očistiti.

Priprava bolnika in predela rane

- V enem postopku se lahko zdravilo NexoBrid nanese na največ 15 % CPT pri odraslih in otrocih/mladostnikih < 3 leta starosti; pri otrocih od 0 do 3 leta se ne sme zdraviti več kot 10% CPT.
- Encimsko čiščenje rane je boleč poseg in zahteva zadostno analgezijo in/ali anestezijo. Pri obsežni menjavni oblogi morate uporabiti običajen način obvladovanja bolečine, ki ga je treba bolniku dati vsaj 15 minut pred nanosom zdravila NexoBrid.
- Rano morate temeljito očistiti in odstraniti odvečne plasti keratina ali mehurje s predela rane, saj bo keratin preprečil neposreden stik eshar z zdravilom NexoBrid in preprečil, da bi zdravilo NexoBrid eshare odstranilo.
- Na rano morate za 2 uri položiti oblogo, namočeno s protibakterijsko raztopino.
- Pred nanosom zdravila NexoBrid morate odstraniti vsa lokalno nanesena protibakterijska zdravila. Preostala protibakterijska zdravila lahko zmanjšajo aktivnost zdravila NexoBrid in zmanjšajo njegovo učinkovitost.
- Površino, s katere želite odstraniti eshare, morate obdati z adhezivno pregrado iz sterilnega parafinskega mazila, ki ga nanesete nekaj centimetrov zunaj zdravljenega predela (uporabite razdeljevalec). Parafinska plast ne sme priti v stik s predelom, ki ga želite zdraviti, da ne prekrije eshar in prepreči, da bi prišle v neposredni stik z zdravilom NexoBrid. Da preprečite možno draženje *odrgnjene* kože zaradi nenamernega stika z zdravilom NexoBrid in morebitno krvavenje iz posteljice rane, je na rani akutna področja, kot so raztrganine ali esharotomne zareze, treba zaščititi s plastjo sterilnega mastnega mazila ali z mastno oblogo (npr. z gazo z vazelinom). To zdravilo je treba previdno uporabljati na mestih s krčnimi žilami, da se prepreči erozija stene žil in tveganje krvavitve.
- Na opeklinsko rano morate nakapati sterilno izotonično 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml). Rana mora biti med nanosom vlažna.

Priprava zdravila NexoBrid gel (mešanje praška z gelom)

- Zdravilo NexoBrid prašek in gel sta sterilna. Pri mešanju zdravila NexoBrid prašek z gelom morate uporabiti aseptično tehniko. Praška ni dovoljeno inhalirati. Nositi je treba rokavice in zaščitna oblačila ter očala za zaščito oči in kirurško masko.
- Vialo s praškom zdravila NexoBrid morate previdno odpreti, tako da odtrgate aluminijasto zaporko in odstranite gumijasti zamašek.
- Pri odpiranju stekleničke z gelom morate preveriti, da se je varnostni obroček ločil od zaporke steklenice. Če je bil varnostni obroček že odtrgan od zaporke, preden ste jo odprli, morate steklenico z gelom zavreči in uporabiti drugo, novo steklenico z gelom.
- Prašek zdravila NexoBrid nato prenesite v ustrezno stekleničko z gelom.
- Zdravilo NexoBrid prašek in gel morate dobro premešati, da dobite enakomerno, rahlo svetlorjavo do rjavkasto mešanico. Običajno je treba zdravilo NexoBrid prašek in gel mešati 1 do 2 minuti.

- Gel zdravila NexoBrid morate pripraviti ob bolnikovi postelji.

Nanos zdravila NexoBrid

- Predel, ki ga želite zdraviti, navlažite, tako da sterilno fiziološko raztopino razpršite po predelu, zamejenem z adhezivno pregrado iz mastnega mazila.
- V roku 15 minut od mešanja morate zdravilo NexoBrid lokalno nanesti na opeklinsko rano z debelino plasti 1,5 do 3 milimetre.
- Rano morate nato prekriti s sterilno okluzivno filmsko oblogo, ki se zalepi na sterilni adhezivni pregradni material, nanesen v skladu z navodili zgoraj (glejte *Priprava bolnika in predela rane*). Zdravilo NexoBrid gel mora zapolniti celotno okluzivno oblogo, pri čemer je potrebna posebna pozornost, da pod okluzivno oblogo ne pride zrak. Z nežnim pritiskom na okluzivno oblogo na predelu stika z adhezivno pregrado je mogoče zagotoviti prileganje okluzivnega filma in pregrade in doseči, da ostane vse zdravilo NexoBrid znotraj zdravljenega predela.
- Rano z oblogo morate prekriti z ohlapno, debelo in kosmičavo oblogo ter jo pritrditi z ovojem.
- Obloga mora ostati na rani 4 ure.

Odstranjevanje zdravila NexoBrid

- Odstranjevanje zdravila NexoBrid je boleč poseg in zahteva zadostno analgezijo in/ali anestezijo. Bolniku morate dati ustrezen analgetik vsaj 15 minut pred nanosom zdravila NexoBrid.
- Po 4 urah zdravljenja z zdravilom NexoBrid morate okluzivno oblogo odstraniti z aseptično tehniko.
- Adhezivno pregrado morate odstraniti s sterilnim topim inštrumentom (npr. paličico za jezik).
- Odluščene eshare morate odstraniti z rane tako, da jih obrišete s sterilnim topim inštrumentom.
- Rano morate temeljito obrisati z veliko sterilno suho gazo ali brisačo, nato pa s sterilno gazo ali brisačo, namočeno v sterilno izotonično 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml). Zdravljeni predel morate drgniti, dokler ne opazite rožnato površino s krvavimi pikicami ali belkasto tkivo. Z drgnjenjem ne boste odstranili neodluščenih eshar na predelih, kjer so ostale.
- Na rano morate za še 2 uri položiti oblogo, namočeno s protibakterijsko raztopino.

Nega očiščene rane

- Očiščen predel morate takoj prekriti z začasnim kožnim nadomestkom ali stalnim kožnim presadkom ali oblogo, da se ne osuši in/ali ne nastanejo psevdoeshare in/ali okužbe.
- Pred nanosom trajnega kožnega presadka ali začasnega kožnega nadomestka na sveže encimsko očiščeno rano morate rano prekriti z oblogo, ki je na rano mokra in navzven suha.
- Pred nanosom presadka ali primarnega ovoja je treba očiščeno posteljico rane očistiti in osvežiti, npr. s ščetkanjem ali strganjem, da se obloga sprime.
- Na rane s predeli globokih in subdermalnih opeklin je treba presaditi avtotransplantate takoj, ko je mogoče po čiščenju z zdravilom NexoBrid. Razmisliti je treba tudi o namestitvi trajnih kožnih prekritij (npr. avtotransplantatov) na globoke dermalne rane kmalu po očiščenju z zdravilom NexoBrid.

Priporočila za varno ravnanje z zdravilom

Eno vialo zdravila NexoBrid, gel ali rekonstituiranega gela uporabite samo za enega bolnika.

Obstajajo poročila o poklicni izpostavljenosti bromelainu, ki je povzročila senzibilizacijo. Sensibilizacija se je lahko pojavila zaradi vdihavanja praška bromelaina. Alergijske reakcije na bromelain vključno anafilaktične reakcije in druge takojšnje reakcije s pojavnimi oblikami, kot so bronhospazem, angioedem, urtikarija in reakcije sluznice in prebavil. Pri mešanju zdravila NexoBrid prašek z gelom je potrebno pravilno ravnanje, ki vključuje nošenje rokavic in zaščitnih oblačil ter očal za zaščito oči in kirurške maske. Praška ni dovoljeno inhalirati.

Preprečite nezgodno izpostavitvev oces. Če pride do izpostavitve, izpostavljene oči vsaj 15 minut izpirajte z veliko vode. V primeru izpostavljenosti kože izpirajte zdravilo NexoBrid z vodo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.