

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NexoBrid 2 g proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 2 g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, co odpowiada 0,09 g/g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę po zmieszaniu (lub 2 g/22 g żelu).

Enzymy proteolityczne są mieszaniną enzymów z łodygi ananasa (*Ananas comosus*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu.

Proszek ma barwę złamanej bieli lub lekko żółtobrazową. Żel jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt NexoBrid jest wskazany do stosowania w celu usuwania martwych tkanek u dorosłych z głębokimi oparzeniami termicznymi pośredniej i pełnej grubości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt NexoBrid powinien być stosowany wyłącznie przez wyszkolony fachowy personel medyczny w specjalistycznych ośrodkach leczenia oparzeń.

Dawkowanie

2 g proszku NexoBrid w 20 g żelu są stosowane na ranę oparzeniową o powierzchni 100 cm².

Nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% całkowitej powierzchni ciała (ang. *Total Body Surface Area*, TBSA) (patrz również punkt 4.4, Koagulopatia).

Produkt NexoBrid należy pozostawić w kontakcie z oparzeniem na okres 4 godzin. Istnieją bardzo ograniczone informacje na temat stosowania produktu NexoBrid w miejscach, w których pozostała martwa tkanka po pierwszej aplikacji.

Nie zaleca się drugiej i kolejnej aplikacji.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Brak informacji na temat stosowania produktu NexoBrid u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak informacji na temat stosowania produktu NexoBrid u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie z zastosowaniem produktu NexoBrid u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) jest ograniczone. W ocenie korzyści i ryzyka należy uwzględnić większą częstość chorób współistniejących oraz leczenia innymi produktami leczniczymi u osób podeszłym wieku. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego NexoBrid u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Produkt NexoBrid nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

Przed zastosowaniem proszek należy mieszać z podłożem żelowym w celu uzyskania jednolitego żelu.

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

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

Instrukcja przygotowania żelu NexoBrid, patrz punkt 6.6.

Przygotowanie pacjenta i obszaru rany

Produktem NexoBrid może być leczona łączna powierzchnia rany wynosząca nie więcej niż 15% TBSA (patrz również punkt 4.4, Koagulopatia).

- Leczenie przeciwbólowe musi być zastosowane zgodnie z powszechnym postępowaniem w przypadku zmiany rozległego opatrunku; powinno się ono rozpocząć co najmniej 15 minut przed zastosowaniem produktu NexoBrid.
- Rana musi być dokładnie oczyszczona i z jej obszaru musi być usunięta powierzchniowa warstwa keratyny lub pęcherze, ponieważ keratyna izoluje martwą tkankę od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid i uniemożliwia jej usunięcie przy pomocy tego produktu.
- Opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym musi być nałożony na 2 godziny.
- Przed naniesieniem produktu NexoBrid wszystkie miejscowo zastosowane przeciwbakteryjne produkty lecznicze muszą być usunięte. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą wpływać na działanie produktu NexoBrid zmniejszając jego skuteczność.
- Obszar, z którego ma być usunięta martwa tkanka, musi być otoczony klejącą barierą jałowej maści parafinowej poprzez naniesienie w odległości kilku centymetrów na zewnątrz leczonego obszaru (używać dozownika). Nie może dojść do kontaktu warstwy parafinowej z leczonym obszarem, aby zapobiec przykryciu martwej tkanki i w ten sposób jej odizolowanie od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid.
Aby zapobiec możliwemu podrażnieniu otartej skóry poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid, można chronić takie obszary nakładając warstwę jałowej tłustej maści.
- Rana oparzeniowa musi być spryskana jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Podczas stosowania produktu rana musi być wilgotna.

Naniesienie produktu NexoBrid

- W ciągu 15 minut mieszania produkt NexoBrid musi być naniesiony na nawilżoną ranę oparzeniową w warstwie o grubości od 1,5 do 3 milimetrów.
- Następnie rana musi być przykryta jałowym okluzyjnym opatrunkiem foliowym przylegającym do bariery jałowego klejącego materiału, zastosowanego zgodnie z powyższą instrukcją (patrz *Przygotowanie pacjenta i obszaru rany*). Żel NexoBrid musi wypełniać cały opatrunek

okluzyjny i należy zadbać o to, aby nie pozostało pod nim powietrze. Delikatnie przycisnąć opatrunek okluzyjny w obszarze kontaktu z klejącą barierą, aby zapewnić przyleganie folii okluzyjnej do jałowej bariery klejącej i uzyskać całkowite pokrycie produktem NexoBrid obszaru leczonego.

- Opatrzona w ten sposób rana musi być przykryta luźnym, grubym puszystym opatrunkiem, przymocowanym bandażem.
- Opatrunek musi pozostać na miejscu przez 4 godziny.

Usuwanie produktu NexoBrid z rany oparzeniowej

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

Pielęgnacja rany po oczyszczeniu

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę jest wchłaniany ogólnoustrojowo z obszarów ran oparzeniowych (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się stosowania produktu NexoBrid na:

- penetrujące rany oparzeniowe, w obrębie których podczas oczyszczania są lub mogłyby być narażone materiały obce (np. implanty, kardiostymulatory i sztuczne przetoki) i (lub) struktury anatomiczne (np. większe naczynia, oczy);
- rany po oparzeniach chemicznych;
- rany zanieczyszczone radioaktywnymi i innymi niebezpiecznymi substancjami w celu uniknięcia nieprzewidzianych reakcji z produktem i zwiększonego ryzyka rozprzestrzeniania się szkodliwej substancji.

Stosowanie u pacjentów z chorobą sercowo-płucną i chorobą płuc

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

Podczas stosowania produktu NexoBrid należy przestrzegać ogólnych zasad prawidłowej pielęgnacji ran oparzeniowych. Dotyczy to również odpowiedniego pokrycia ekspozowanej tkanki.

Oparzenia, odnośnie których nie ma doświadczenia lub jest ono ograniczone

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu NexoBrid na:

- oparzenia krocza i narządów płciowych.
- oparzenia prądem elektrycznym.

Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania produktu NexoBrid na rany oparzeniowe twarzy.

Produkt NexoBrid musi być stosowany z zachowaniem ostrożności u takich pacjentów.

Dane farmakokinetyczne na temat stosowania produktu na powierzchnię większą niż 15% TBSA są ograniczone. Ze względów bezpieczeństwa (patrz również punkt 4.4, Koagulopatia) nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% TBSA.

Zapobieganie powikłaniom ran

W badaniach produktu NexoBrid rany z widocznymi pozostałościami skóry pozostawiono do wygojenia przez spontaniczną epitelializację. W kilku przypadkach nie wystąpiło odpowiednie gojenie i w późniejszym terminie wymagane było wykonanie przeszczepu autologicznego, prowadząc do istotnych opóźnień zamknięcia rany, co jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem powikłań związanych z raną. Z tego powodu rany z obszarami oparzeń pełnej grubości i głębokich oparzeń należy poddać przeszczepowi autologicznemu jak najszybciej po oczyszczeniu produktem NexoBrid (patrz punkt 5.1 odnośnie wyników badań). Wymagane jest również staranne rozważenie umieszczenia stałego pokrycia skóry (np. przeszczepów autologicznych) na głębokich ranach z oparzeniami pośredniej grubości wkrótce po oczyszczeniu produktem NexoBrid. Patrz również punkt 4.2 i 4.8.

Jak w przypadku chirurgicznie oczyszczonego dna rany, w celu zapobiegania wysuszeniu i (lub) powstaniu rzekomej martwej tkanki i (lub) zakażenia należy niezwłocznie przykryć oczyszczony obszar tymczasowym lub stałym zamiennikiem skóry lub opatrunkiem. W razie zastosowania stałego pokrycia skóry (np. przeszczepu autologicznego) lub tymczasowego zamiennika skóry (np. przeszczepu allogenicznego) na świeżo oczyszczonym enzymatycznie obszarze należy dołożyć starań, aby czyścić i odświeżać oczyszczone dno rany, np. przez szczotkowanie lub skrobanie, w celu zapewnienia przyczepności opatrunku.

Ochrona oczu

Należy unikać bezpośredniego kontaktu z oczami. Jeśli istnieje ryzyko kontaktu z oczami pacjenta, należy je chronić przy pomocy tłustej maści okulistycznej.

W przypadku kontaktu oczu z produktem należy przepłukiwać oczy dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut.

Reakcje nadwrażliwości, ekspozycja skóry

Istnieją ograniczone dane kliniczne odnośnie oceny możliwości wywołania uczulenia przez produkt NexoBrid.

W literaturze opisano reakcje alergiczne na bromelainę (w tym reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit). Zgłoszono podejrzenie uczulenia po ekspozycji doustnej oraz wielokrotnej ekspozycji zawodowej dróg oddechowych. Ponadto zgłoszono reakcję alergiczną skóry typu opóźnionego (zapalenie warg) po długotrwałej ekspozycji skóry (płyn do płukania jamy ustnej).

W razie ponownej ekspozycji w późniejszym czasie pacjentów na produkty zawierające bromelainę należy wziąć pod uwagę możliwość wywołania uczulenia przez produkt NexoBrid (produkt białkowy). Nie zaleca się stosowania produktu NexoBrid na kolejne oparzenia.

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

Krzyżowa wrażliwość

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

Koagulopatia

Nie wiadomo, czy stosowanie produktu NexoBrid ma klinicznie istotny wpływ na hemostazę. W piśmiennictwie zgłoszono zwiększenie częstości akcji serca (w tym tachykardię), obniżenie agregacji płytek krwi i stężenia fibrynogenu w osoczu i umiarkowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny i czasu protrombinowego jako możliwe skutki podania doustnego bromelainy. Dane z badań *in vitro* i na zwierzętach wskazują na to, że bromelaina może również sprzyjać fibrynolizie. W czasie klinicznego opracowania produktu NexoBrid nie wskazywało na zwiększoną skłonność do krwawień lub na krwawienia w miejscu oczyszczania.

Produkt NexoBrid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia, małą liczbą płytek krwi i zwiększonym ryzykiem krwawienia z innych przyczyn, takich jak wrzody trawienne i posocznica.

Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zaburzeń krzepnięcia.

Monitorowanie

Oprócz rutynowego monitorowania pacjentów z oparzeniami (np. parametry czynności życiowych, stan gospodarki płynów/wody/elektrolitów, pełna morfologia krwi, stężenie albuminy w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych) należy monitorować pacjentów leczonych produktem NexoBrid pod kątem następujących parametrów:

- podwyższenie temperatury ciała.
- objawy miejscowych i ogólnoustrojowych procesów zapalnych i zakaźnych,
- stany, które mogą zostać wywołane lub pogorszyć się przez stosowanie leków przeciwbólowych (np. rozszerzenie żołądka, nudności i ryzyko nagłych wymiotów, zaparcia) lub profilaktyki antybiotykowej (np. biegunka),
- objawy miejscowych lub ogólnoustrojowych reakcji alergicznych,
- możliwy wpływ na hemostazę (patrz wyżej).

Usunięcie miejscowo stosowanych leków przeciwbakteryjnych przed zastosowaniem produktu NexoBrid

Przed zastosowaniem produktu NexoBrid należy usunąć wszelkie miejscowo zastosowane leki przeciwbakteryjne. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą wpływać na działanie produktu NexoBrid zmniejszając jego skuteczność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z udziałem produktu NexoBrid.

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

Po wchłonięciu produkt NexoBrid jest inhibitorem cytochromu P 450 2C8 (CYP2C8) i P450 2C9 (CYP2C9). Należy wziąć to pod uwagę, jeśli produkt NexoBrid jest stosowany u pacjentów przyjmujących substraty CYP2C8 (w tym amiodaron, amodiachinę, chlorochinę, fluwastatynę, paklitaksel, pioglitazon, repaglinid, rozyglitazon, sorafenib i torasemid) i substraty CYP2C9 (w tym ibuprofen, tolbutamid, glipizyd, losartan, celekoksyb, warfarynę i fenytoinę).

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

Bromelaina może nasilać działanie fluorouracylu i winkrystyny.

Bromelaina może nasilać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE, powodując większe niż przewidziane obniżenie ciśnienia krwi.

Bromelaina może nasilać senność spowodowaną przez niektóre produkty lecznicze (np. benzodiazepiny, barbiturany, środki narkotyczne i leki przeciwdepresyjne).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu NexoBrid u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące właściwej oceny możliwego wpływu produktu NexoBrid na rozwój zarodka/płodu są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt NexoBrid nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, ponieważ nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania tego produktu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu produktu NexoBrid na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu NexoBrid są miejscowy ból i przemijająca gorączka/hipertermia. Gdy stosowano produkt NexoBrid w schemacie leczenia obejmującego profilaktyczną analgezję rutynowo stosowaną podczas zmiany rozległego opatrunku u pacjentów z oparzeniami, jak również zwilżenie roztworem przeciwbakteryjnym leczonego obszaru przed i po zastosowaniu produktu NexoBrid (patrz punkt 4.2), ból odnotowano u 3,6% pacjentów, wystąpienie gorączki/hipertermii u 19,1% pacjentów. Częstość występowania bólu i gorączki/hipertermii była większa bez zastosowania tych środków zapobiegawczych (patrz poniżej).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Gwiazdka (*) wskazuje, że dodatkowe informacje na temat danego działania niepożądanego przedstawiono poniżej listy działań niepożądanych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zakażenie rany

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej/Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: powikłanie rany*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka/hipertermia*

Często: miejscowy ból*

Opis wybranych działań niepożądanych

Gorączka/hipertermia

W badaniach wprowadzających rutynowe zwilżenie roztworem przeciwbakteryjnym leczonego obszaru przed zastosowaniem i po zastosowaniu produktu NexoBrid (patrz punkt 4.2) gorączkę lub hipertermię odnotowano u 19,1% pacjentów leczonych produktem NexoBrid i u 15,8% pacjentów w grupie kontrolnej leczonych standardowo. W grupie leczonej produktem NexoBrid zdarzenie było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie odpowiednio u 9,1%, 9,1% i 0% pacjentów.

W badaniach bez zwilżenia roztworem przeciwbakteryjnym gorączkę i hipertermię zgłaszano u 35,6% pacjentów leczonych produktem NexoBrid w porównaniu z 18,6% pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie leczonej produktem NexoBrid zdarzenie było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie odpowiednio u 30,0%, 5,6% i 1,1% pacjentów.

Ból

W badaniach, w których schemat leczenia produktem NexoBrid obejmował zalecaną profilaktyczną analgezję rutynowo stosowaną podczas zmian rozległych opatrunków u pacjentów z oparzeniami (patrz punkt 4.2), miejscowy ból zgłaszano u 3,6% pacjentów leczonych produktem NexoBrid i u 4,0% pacjentów w grupie kontrolnej leczonych standardowo. W grupie leczonej produktem NexoBrid zdarzenie było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie odpowiednio u 0,9%, 0,9% i 1,8% pacjentów.

W badaniach, w których analgezja była zapewniana pacjentom leczonym produktem NexoBrid na żądanie, ból miejscowy był zgłaszany u 23,3% pacjentów leczonych produktem NexoBrid i u 11,4% pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie leczonej produktem NexoBrid zdarzenie było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie odpowiednio u 6,7%, 7,8% i 8,9% pacjentów.

Powikłania ran

W badaniach klinicznych 2. i 3. fazy niektóre rodzaje powikłań ran odnotowywano częściej w grupie pacjentów leczonych produktem NexoBrid niż u pacjentów leczonych standardowo (ang. *Standard of Care*, SOC) ośrodków badawczych. Zdarzenia te obejmowały: pogłębienie lub wyschnięcie (rozkład) rany u 5 pacjentów (2,4%) leczonych produktem NexoBrid w porównaniu do 0 leczonych według SOC oraz (częściowe) niepowodzenie przeszczepu u 6 pacjentów (2,9%) leczonych produktem NexoBrid w porównaniu do 2 (1,6%) leczonych według SOC (patrz punkt 4.4).

Zakażenia ogólne

W badaniach klinicznych fazy 2 i 3 zakażenia ogólne (niezwiązane z raną, np. zakażenia dróg moczowych, zakażenia wirusowe) były zgłaszane częściej w grupie leczonej produktem NexoBrid (0,147 zdarzeń na pacjenta) niż w grupie leczonej według SOC (0,079 zdarzeń na pacjenta).

Dzieci i młodzież

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży. Na podstawie tych danych można się spodziewać, że ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku 4 lat i starszych oraz u młodzieży jest podobny do profilu u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę jest środkiem oczyszczającym, stosowanym miejscowo w celu usunięcia martwych tkanek przy głębokich oparzeniach pośredniej i (lub) pełnej grubości.

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna

W czasie rozwoju klinicznego łącznie 362 pacjentów było leczonych koncentratem enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę.

Skuteczność produktu NexoBrid u ludzi była oceniana, w porównaniu do standardowego leczenia, w randomizowanym, wieloośrodkowym, wielonarodowym, otwartym, potwierdzającym badaniu 3. fazy z udziałem pacjentów leczonych w szpitalu z głębokimi oparzeniami termicznymi pośredniej i (lub) pełnej grubości pokrywającymi 5 do 30% całkowitej powierzchni ciała (ang. *Total Body Surface Area*, TBSA), przy czym jednak rany oparzeniowe pokrywały nie więcej niż łącznie 30% TBSA.

Produkt NexoBrid (2 g/100 cm², co odpowiada 0,02 g/cm²) stosowano w sposób opisany w punkcie 4.2.

Standardowe leczenie polegało na pierwotnym chirurgicznym wycięciu i (lub) niechirurgicznym oczyszczeniu rany z wykorzystaniem miejscowych produktów leczniczych powodujących macerację i autolizę martwych tkanek zgodnie z własną standardową praktyką każdego ośrodka badawczego.

Przedział wiekowy w grupie leczonej produktem NexoBrid wynosił 4,4 do 55,7 lat. Przedział wiekowy w grupie leczonej według SOC wynosił 5,1 do 55,7 lat.

Skuteczność usuwania martwych tkanek oceniono określając odsetek obszaru rany z pozostałą martwą tkanką, który wymagał dalszego usunięcia przez wycięcie lub dermabrazję, oraz odsetek liczby ran wymagających takiego chirurgicznego usunięcia.

Oceniono wpływ na przebieg czasowy usuwania martwych tkanek u pacjentów po skutecznym ich usunięciu (co najmniej 90% usuniętych martwych tkanek z wszystkich ran pacjenta łącznie) określając czas od chwili urazu oraz wyrażenia świadomej zgody aż do skutecznego usunięcia.

Równorzędnymi punktami końcowymi analizy skuteczności były:

- odsetek głębokich ran pośredniej grubości wymagających wycięcia lub dermabrazji oraz
- odsetek głębokich ran pośredniej grubości poddanych przeszczepowi autologicznemu.

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

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

	NexoBrid	SOC	Wartość p
Głębokie rany pośredniej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	106	88	
% ran wymagających leczenia operacyjnego	15,1%	62,5%	<0,0001
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji ¹ (średnia ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Głębokie rany pośredniej grubości poddane przeszczepowi autologicznemu*			
Liczba ran	106	88	
% ran poddanych przeszczepowi autologicznemu	17,9%	34,1%	0,0099
% powierzchni ran poddanej	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054

przeszczepowi autologicznemu (średnia $\pm$ SD)			
Głębokie rany pośredniej i (lub) pełnej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	163	170	
% ran wymagających leczenia operacyjnego	24,5%	70,0%	<0,0001
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji ¹ (średnia $\pm$ SD)	13,1% $\pm$ 26,9	56,7% $\pm$ 43,3	<0,0001
Czas do zakończenia zamknięcia ran (czas od ICF^{**})			
Liczba pacjentów ²	70	78	
Dni do zamknięcia ostatniej rany (średnia $\pm$ SD)	36,2 $\pm$ 18,5	28,8 $\pm$ 15,6	0,0185
Czas do skutecznego usunięcia martwych tkanek			
Liczba pacjentów	67	73	
Dni (średnia $\pm$ SD) od chwili urazu	2,2 $\pm$ 1,4	8,7 $\pm$ 5,7	<0,0001
Dni (średnia $\pm$ SD) od wyrażenia świadomej zgody	0,8 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 5,8	<0,0001
Pacjenci, u których nie odnotowano skutecznego usunięcia martwych tkanek	7	8	

¹ Mierzone podczas pierwszej sesji, jeśli istniało więcej niż jedna sesja operacyjna

² Wszyscy randomizowani pacjenci, odnośnie których dostępne były dane dotyczące całkowitego zamknięcia ran

* Punkt końcowy można oceniać tylko dla głębokich ran pośredniej grubości bez obszarów pełnej grubości, ponieważ oparzenia pełnej grubości zawsze wymagają przeszczepu.

** Formularz Świadomej Zgody (ang. Informed Consent Form)

Poniższa tabela przedstawia wyniki dotyczące ran mieszanych. Należy zachować ostrożność przy interpretacji porównań dotyczących ran mieszanych, ponieważ są one oparte na grupach niezupełnie poddanych randomizacji, a rany mieszane leczone produktem NexoBrid były ogólnie większe i miały większą powierzchnię pełnej grubości.

Rany mieszane (z powierzchnią pośredniej i pełnej grubości) wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)

	NexoBrid (Liczba ran)	SOC (Liczba ran)
% ran wymagających leczenia operacyjnego	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Rany mieszane (z powierzchnią pośredniej i pełnej grubości) poddane przeszczepowi autologicznemu

	NexoBrid (Liczba ran)	SOC (Liczba ran)
Cechy początkowe wszystkich oparzeń mieszanych	48 ran	60 ran
Rozmiar: % średniego TBSA	7,43	6,33
Głębokość:		
Powierzchnowe (%TBSA)	0,67	0,92
DPT (% TBSA)	3,85	3,13

FT (% TBSA)	2,90	2,29
Częstość występowania przeszczepu autologicznego	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% powierzchni ran poddanej przeszczepowi autologicznemu	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Poniższa tabela przedstawia czas do całkowitego zamknięcia rany od rozpoczęcia oczyszczania.*

Rodzaj rany	NexoBrid	SOC
	Dni (średnia ± SD) (Liczba ran)	Dni (średnia ± SD) (Liczba ran)
Wszystkie rany (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Rany niepoddane przeszczepowi autologicznemu (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Rany poddane przeszczepowi autologicznemu (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Głębokie rany o pośredniej grubości	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Rany pełnej grubości	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Rany mieszane (głębokie o pośredniej i pełnej grubości)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Rany mieszane niepoddane przeszczepowi autologicznemu	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Rany mieszane poddane przeszczepowi autologicznemu	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

* Należy zachować ostrożność przy interpretacji tych porównań, ponieważ są one oparte na grupach niezupełnie poddanych randomizacji.

¹ ITT (ang. Intent To Treat population, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem): wszyscy pacjenci poddani randomizacji

Różnica czasu do całkowitego zamknięcia rany jest głównie związana ze strategią leczenia rany zastosowaną przez lekarza, gdzie próba zminimalizowania przeszczepu i umożliwienia spontanicznej epitelializacji obszarów ran z nadal występującą skórą właściwą może wydłużyć czas do pierwszego przeszczepu autologicznego (czas do przeszczepu autologicznego: NexoBrid: 14,7 dni w porównaniu do SOC: 5,9 dni) i w związku z tym przedłużyć całkowite zamknięcie rany.

Dzieci i młodzież

Poniżej zestawiono dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu wynikające z analizy podgrup dzieci i młodzieży. Dostępne dane są ograniczone i nie należy stosować produktu NexoBrid u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

	NexoBrid	SOC	Wartość p
Głębokie rany pośredniej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	23	22	
% ran wymagających leczenia	21,7%	68,2%	0,0017

operacyjnego			
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji ¹ (średnia ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Głębokie rany pośredniej grubości poddane przeszczepowi autologicznemu*			
Liczba ran	23	22	
% ran poddanych przeszczepowi autologicznemu	21,7%	31,8%	0,4447
% powierzchni ran poddanej przeszczepowi autologicznemu (średnia ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Głębokie rany pośredniej i (lub) pełnej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	29	41	
% ran wymagających leczenia operacyjnego	20,7%	78%	<0,0001
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji ¹ (średnia ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Czas do zakończenia zamknięcia ran (czas od ICF**)			
Liczba pacjentów ²	14	15	
Dni do zamknięcia ostatniej rany (średnia ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Czas do skutecznego usunięcia martwych tkanek			
Liczba pacjentów	14	15	
Dni (średnia ± SD) od chwili urazu	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dni (średnia ± SD) od wyrażenia świadomej zgody	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacjenci, u których nie odnotowano skutecznego usunięcia martwych tkanek	0	1	

¹ Mierzone podczas pierwszej sesji, jeśli istniało więcej niż jedna sesja operacyjna

² Wszyscy randomizowani pacjenci, odnośnie których dostępne były dane dotyczące całkowitego zamknięcia ran

* Punkt końcowy można oceniać tylko dla głębokich ran pośredniej grubości bez obszarów pełnej grubości, ponieważ oparzenia pełnej grubości zawsze wymagają przeszczepu.

** Formularz Świadomej Zgody (ang. Informed Consent Form)

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego NexoBrid w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu oparzeń zewnętrznej powierzchni ciała (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stopień wchłaniania ogólnoustrojowego z rany oparzeniowej, C_{max} , t_{max} , AUC i $t_{1/2}$ bromelainy z produktu NexoBrid zostały zbadane u 16 pacjentów z oparzeniami termicznymi pośredniej grubości (środkowej i głębokiej warstwy skóry). Średnie TBSA wynosiło 10%. 60% leczonej powierzchni ran było pośredniej grubości i (lub) pełnej grubości. Produkt NexoBrid stosowano jednokrotnie na ranę oparzeniową w dawce 2 g proszku NexoBrid/20 g żelu/100 cm² skóry.

Stężenie produktu NexoBrid w surowicy oznaczano zmodyfikowaną metodą immunologiczną elektrochemiluminescencji (ECL) typu Sandwich.

Zakres stosowanej łącznej dawki wynosił 5 do 30 g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę z produktu NexoBrid. U 4 pacjentów, którzy otrzymali dawkę odpowiednio 5, 9, 12 i 17 g, wystąpiły oznaki znacznie większego wchłaniania ogólnoustrojowego.

W grupie 15 pacjentów $C_{\max}$ wynosiło 6020 ± 5020 ng/ml (średnia $\pm$ SD), w zakresie 888 do 15 700 ng/ml. U 4 pacjentów z oznakami większego wchłaniania, po znormalizowaniu dawki $C_{\max}$ wynosiło od 788 do 900 ng/ml na gram produktu NexoBrid. U pozostałych pacjentów, $C_{\max}$ po znormalizowaniu dawki wynosiło od 141 do 523 ng/ml na gram produktu NexoBrid.

$C_{\max}$ wynoszące 40 μ g/ml jest możliwe u osób, u których zastosowano produkt NexoBrid w warunkach udzielenia zezwolenia, biorąc pod uwagę, że farmakokinetyka była tylko oceniana u pacjentów z ranami w znacznym stopniu powierzchownymi, otrzymujących połowę dawki maksymalnej.

Wielkość AUC od czasu zero do 48 godzin po zastosowaniu produktu (AUC_{last}) wynosiła $43\,400 \pm 46\,100$ ngh/ml (średnia $\pm$ SD) w odniesieniu do grupy 15 pacjentów, z przedziałem od 4 560 do 167 000 ngh/ml. U pacjentów z oznakami większego wchłaniania, AUC_{last} po znormalizowaniu dawki (na gram produktu NexoBrid) wynosiło od 4 500 do 9 820 ngh/ml na gram produktu NexoBrid. U pozostałych pacjentów, zakres AUC_{last} po znormalizowaniu dawki wynosi od 887 do 3 930 ngh/ml na gram produktu NexoBrid.

Wyniki parametrów $C_{\max}$ i AUC_{last} wskazują na to, że wchłanianie ogólnoustrojowe może zależeć zarówno od zastosowanej dawki produktu NexoBrid (proporcjonalnie do pokrytej powierzchni rany), jak również od innych czynników charakterystycznych dla pacjenta.

U 10 z 15 pacjentów $t_{\max}$ wynosił 2 godziny, a u 5 pacjentów $t_{\max}$ wynosił 4 godziny.

Końcowy okres półtrwania (określony na podstawie danych dotyczących 12 pacjentów z okresu 16 do 48 godzin po zastosowaniu produktu) wynosił $11,7 \pm 3,5$ godzin (średnia $\pm$ SD) w zakresie od 8,5 do 19,9 godzin.

Według raportu w literaturze, w osoczu około 50% bromelainy wiąże się z antyproteinazami ludzkiego osocza, α_2 -makroglobuliną i α_1 -antychymotrypsyną.

Dzieci i młodzież

Nie badano u dzieci parametrów farmakokinetycznych ani stopnia wchłaniania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt NexoBrid był dobrze tolerowany po naniesieniu na nieuszkodzoną skórę świnki miniatutki, lecz powodował ciężkie podrażnienie i ból w przypadku naniesienia na uszkodzoną (startą) skórę. Pojedyncza infuzja dożylna roztworu sporządzonego z proszku NexoBrid podana śwince miniaturce była dobrze tolerowana w dawkach do 12 mg/kg (*uzyskując stężenia w osoczu 2,5-krotnie większe niż stężenie w osoczu ludzkim po zastosowaniu klinicznie zaproponowanej dawki na 15% TBSA*), jednakże większe dawki były jawnie toksyczne powodując krwawienia z różnych tkanek. Odnośnie wielokrotnych wstrzyknięć dożylnych podawanych śwince miniaturce w dawkach do 12 mg/kg co trzeci dzień, pierwsze trzy wstrzyknięcia były dobrze tolerowane, zaobserwowano jednak ciężkie kliniczne objawy toksyczności (np. krwotoki w kilku narządach) po podaniu pozostałych trzech iniekcji. Takie działania można było nadal zaobserwować po okresie zdrowienia wynoszącym 2 tygodnie.

W badaniach dotyczących wpływu na rozwój zarodka/płodu, przeprowadzonych na szczurach i królikach, podawany dożylnie produkt NexoBrid nie wykazywał pośredniego ani bezpośredniego działania toksycznego na rozwijający się zarodek/płód. Jednak, stopnie narażenia matek były znacznie mniejsze niż maksymalne zgłaszane w warunkach klinicznych (10-500 razy mniejsze niż AUC u ludzi, 3-50 razy mniejsze niż $C_{\max}$ u ludzi). Badania te nie są uważane za istotne dla oceny zagrożenia

dla ludzi, ponieważ produkt NexoBrid był źle tolerowany przez zwierzęta rodzicielskie. Produkt NexoBrid nie wykazał działania genotoksycznego w standardowym zestawie badań *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

NexoBrid proszek

Siarczan amonowy

Kwas octowy

Żel

Karbomer 980

Disodu fosforan bezwodny

Sodu wodorotlenek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Przed naniesieniem produktu NexoBrid należy usunąć z rany miejscowo zastosowane produkty lecznicze (takie jak sól srebrowa sulfadiazyny czy jodopowidon) i oczyścić ranę. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą wpływać na działanie produktu NexoBrid zmniejszając jego skuteczność.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 g proszku w fiolce (szkło typu II), zabezpieczonej korkiem gumowym (bromobutyl) i przykrytej wieczkiem (aluminium), oraz 20 g podłoża żelowego w butelce (borokrzemian, szkło typu I), zabezpieczonej zakrętką (polipropylenowy pierścień gwarancyjny).

Opakowanie po 1.

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

Istnieją doniesienia o ekspozycji zawodowej na bromelainę, która prowadzi do uczulenia. Uczulenie może występować ze względu na wdychanie bromelainy w postaci proszku. Reakcje alergiczne na bromelainę obejmują reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit. Należy wziąć to pod uwagę mieszając proszek NexoBrid z podłożem żelowym. Proszku nie należy wdychać. W przypadku produktu NexoBrid proszek zawierający koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę jest w postaci brykietu, co zmniejsza prawdopodobieństwo narażenia wziewnego. Patrz również punkt 4.4.

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

Przygotowanie żelu NexoBrid (mieszanie proszku z podłożem żelowym)

- Proszek NexoBrid i podłoże żelowe są jałowe. Podczas mieszania proszku z podłożem żelowym musi być stosowana technika aseptyczna.
- Fiolka z proszkiem NexoBrid musi być energicznie wstrząsana, aby rozpadł się brykiet proszku.
- Fiolka z proszkiem musi być otwarta ostrożnie przez oderwanie aluminiowego wieczka i wyciągnięcie gumowego korka.
- Otwierając butelkę z podłożem żelowym należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny jest odłączany od wieczka butelki. Jeśli przed otwarciem pierścień gwarancyjny był już odłączony od wieczka, butelkę z podłożem żelowym trzeba wyrzucić i zastosować inną, nową butelkę.
- Proszek przenosi się następnie do odpowiedniej butelki z podłożem żelowym. W razie potrzeby przed przeniesieniem można użyć jałowej szpatułki lekarskiej do rozdrobnienia suchego brykietu proszku wewnątrz fiolki.
- Proszek należy dokładnie wymieszać z podłożem żelowym aż do uzyskania jednolitej, lekko żółtobrazowej lub lekko brązowej mieszaniny. Wymaga to zazwyczaj mieszania proszku z podłożem żelowym przez 1 do 2 minut.
- Żel należy przygotowywać przy łóżku pacjenta.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU EU/1/12/803/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2012r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NexoBrid 5 g proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Enzymy proteolityczne są mieszaniną enzymów z łodygi ananasa (*Ananas comosus*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu.

Proszek ma barwę złamanej bieli lub lekko żółtobrazową. Żel jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt NexoBrid jest wskazany do stosowania w celu usuwania martwych tkanek u dorosłych z głębokimi oparzeniami termicznymi pośredniej i pełnej grubości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt NexoBrid powinien być stosowany wyłącznie przez wyszkolony fachowy personel medyczny w specjalistycznych ośrodkach leczenia oparzeń.

Dawkowanie

5 g proszku NexoBrid w 50 g żelu jest stosowanych na ranę oparzeniową o powierzchni 250 cm².

Nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% całkowitej powierzchni ciała (ang. *Total Body Surface Area*, TBSA) (patrz również punkt 4.4, Koagulopatia).

Produkt NexoBrid należy pozostawić w kontakcie z oparzeniem na okres 4 godzin. Istnieją bardzo ograniczone informacje na temat stosowania produktu NexoBrid w miejscach, w których pozostała martwa tkanka po pierwszej aplikacji.

Nie zaleca się drugiej i kolejnej aplikacji.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Brak informacji na temat stosowania produktu NexoBrid u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak informacji na temat stosowania produktu NexoBrid u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie z zastosowaniem produktu NexoBrid u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) jest ograniczone. W ocenie korzyści i ryzyka należy uwzględnić większą częstość chorób współistniejących oraz leczenia innymi produktami leczniczymi u osób podeszłym wieku. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego NexoBrid u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Produkt NexoBrid nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

Przed zastosowaniem proszek należy zmieszać z podłożem żelowym w celu uzyskania jednolitego żelu.

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

Przed naniesieniem produktu NexoBrid należy usunąć z rany miejscowo zastosowane produkty lecznicze (takie jak sól srebrowa sulfadiazyny czy jodopowidon) i oczyścić ranę. Instrukcja przygotowania żelu NexoBrid, patrz punkt 6.6.

Przygotowanie pacjenta i obszaru rany

Produktem NexoBrid może być leczona łączna powierzchnia rany wynosząca nie więcej niż 15% TBSA (patrz również punkt 4.4, Koagulopatia).

- Leczenie przeciwbólowe musi być zastosowane zgodnie z powszechnym postępowaniem w przypadku zmiany rozległego opatrunku; powinno się ono rozpocząć co najmniej 15 minut przed zastosowaniem produktu NexoBrid.
- Rana musi być dokładnie oczyszczona i z jej obszaru musi być usunięta powierzchniowa warstwa keratyny lub pęcherze, ponieważ keratyna izoluje martwą tkankę od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid i uniemożliwia jej usunięcie przy pomocy tego produktu.
- Opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym musi być nałożony na 2 godziny.
- Przed naniesieniem produktu NexoBrid wszystkie miejscowo zastosowane przeciwbakteryjne produkty lecznicze muszą być usunięte. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą wpływać na działanie produktu NexoBrid zmniejszając jego skuteczność.
- Obszar, z którego ma być usunięta martwa tkanka, musi być otoczony klejącą barierą jałowej maści parafinowej poprzez naniesienie w odległości kilku centymetrów na zewnątrz leczonego obszaru (używać dozownika). Nie może dojść do kontaktu warstwy parafinowej z leczonym obszarem, aby zapobiec przykryciu martwej tkanki i w ten sposób jej odizolowanie od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid.
Aby zapobiec możliwemu podrażnieniu otartej skóry poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid, można chronić takie obszary nakładając warstwę jałowej tłustej maści.
- Rana oparzeniowa musi być spryskana jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Podczas stosowania produktu rana musi być wilgotna.

Naniesienie produktu NexoBrid

- W ciągu 15 minut mieszania produkt NexoBrid musi być naniesiony na nawilżoną ranę oparzeniową w warstwie o grubości od 1,5 do 3 milimetrów.
- Następnie rana musi być przykryta jałowym okluzyjnym opatrunkiem foliowym przylegającym do bariery jałowego klejącego materiału, zastosowanego zgodnie z powyższą instrukcją (patrz *Przygotowanie pacjenta i obszaru rany*). Żel NexoBrid musi wypełniać cały opatrunek

okluzyjny i należy zadbać o to, aby nie pozostało pod nim powietrze. Delikatnie przycisnąć opatrunek okluzyjny w obszarze kontaktu z klejącą barierą, aby zapewnić przyleganie folii okluzyjnej do jałowej bariery klejącej i uzyskać całkowite pokrycie produktem NexoBrid obszaru leczonego.

- Opatrzona w ten sposób rana musi być przykryta luźnym, grubym puszystym opatrunkiem, przymocowanym bandażem.
- Opatrunek musi pozostać na miejscu przez 4 godziny.

Usuwanie produktu NexoBrid z rany oparzeniowej

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

Pielęgnacja rany po oczyszczeniu

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę jest wchłaniany ogólnoustrojowo z obszarów ran oparzeniowych (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się stosowania produktu NexoBrid na:

- penetrujące rany oparzeniowe, w obrębie których podczas oczyszczania są lub mogłyby być narażone materiały obce (np. implanty, kardiostymulatory i sztuczne przetoki) i (lub) struktury anatomiczne (np. większe naczynia, oczy);
- rany po oparzeniach chemicznych;
- rany zanieczyszczone radioaktywnymi i innymi niebezpiecznymi substancjami w celu uniknięcia nieprzewidzianych reakcji z produktem i zwiększonego ryzyka rozprzestrzeniania się szkodliwej substancji.

Stosowanie u pacjentów z chorobą sercowo-płucną i chorobą płuc

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

Podczas stosowania produktu NexoBrid należy przestrzegać ogólnych zasad prawidłowej pielęgnacji ran oparzeniowych. Dotyczy to również odpowiedniego pokrycia ekspozowanej tkanki.

Oparzenia, odnośnie których nie ma doświadczenia lub jest ono ograniczone

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu NexoBrid na:

- oparzenia krocza i narządów płciowych.
- oparzenia prądem elektrycznym.

Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania produktu NexoBrid na rany oparzeniowe twarzy.

Produkt NexoBrid musi być stosowany z zachowaniem ostrożności u takich pacjentów.

Dane farmakokinetyczne na temat stosowania produktu na powierzchnię większą niż 15% TBSA są ograniczone. Ze względów bezpieczeństwa (patrz również punkt 4.4, Koagulopatia) nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% TBSA.

Zapobieganie powikłaniom ran

W badaniach produktu NexoBrid rany z widocznymi pozostałościami skóry pozostawiono do wygojenia przez spontaniczną epitelializację. W kilku przypadkach nie wystąpiło odpowiednie gojenie i w późniejszym terminie wymagane było wykonanie przeszczepu autologicznego, prowadząc do istotnych opóźnień zamknięcia rany, co jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem powikłań związanych z raną. Z tego powodu rany z obszarami oparzeń pełnej grubości i głębokich oparzeń należy poddać przeszczepowi autologicznemu jak najszybciej po oczyszczeniu produktem NexoBrid (patrz punkt 5.1 odnośnie wyników badań). Wymagane jest również staranne rozważenie umieszczenia stałego pokrycia skóry (np. przeszczepów autologicznych) na głębokich ranach z oparzeniami pośredniej grubości wkrótce po oczyszczeniu produktem NexoBrid. Patrz również punkt 4.2 i 4.8.

Jak w przypadku chirurgicznie oczyszczonego dna rany, w celu zapobiegania wysuszeniu i (lub) powstaniu rzekomej martwej tkanki i (lub) zakażenia należy niezwłocznie przykryć oczyszczony obszar tymczasowym lub stałym zamiennikiem skóry lub opatrunkiem. W razie zastosowania stałego pokrycia skóry (np. przeszczepu autologicznego) lub tymczasowego zamiennika skóry (np. przeszczepu allogenicznego) na świeżo oczyszczonym enzymatycznie obszarze należy dołożyć starań, aby czyścić i odświeżać oczyszczone dno rany, np. przez szczotkowanie lub skrobanie, w celu zapewnienia przyczepności opatrunku.

Ochrona oczu

Należy unikać bezpośredniego kontaktu z oczami. Jeśli istnieje ryzyko kontaktu z oczami pacjenta, należy je chronić przy pomocy tłustej maści okulistycznej.

W przypadku kontaktu oczu z produktem należy przepłukiwać oczy dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut.

Reakcje nadwrażliwości, ekspozycja skóry

Istnieją ograniczone dane kliniczne odnośnie oceny możliwości wywołania uczulenia przez produkt NexoBrid.

W literaturze opisano reakcje alergiczne na bromelainę (w tym reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit). Zgłoszono podejrzenie uczulenia po ekspozycji doustnej oraz wielokrotnej ekspozycji zawodowej dróg oddechowych. Ponadto zgłoszono reakcję alergiczną skóry typu opóźnionego (zapalenie warg) po długotrwałej ekspozycji skóry (płyn do płukania jamy ustnej).

W razie ponownej ekspozycji w późniejszym czasie pacjentów na produkty zawierające bromelainę należy wziąć pod uwagę możliwość wywołania uczulenia przez produkt NexoBrid (produkt białkowy). Nie zaleca się stosowania produktu NexoBrid na kolejne oparzenia.

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

Krzyżowa wrażliwość

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

Koagulopatia

Nie wiadomo, czy stosowanie produktu NexoBrid ma klinicznie istotny wpływ na hemostazę. W piśmiennictwie zgłoszono zwiększenie częstości akcji serca (w tym tachykardię), obniżenie agregacji płytek krwi i stężenia fibrynogenu w osoczu i umiarkowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny i czasu protrombinowego jako możliwe skutki podania doustnego bromelainy. Dane z badań *in vitro* i na zwierzętach wskazują na to, że bromelaina może również sprzyjać fibrynolizie. W czasie klinicznego opracowania produktu NexoBrid nie wskazywało na zwiększoną skłonność do krwawień lub na krwawienia w miejscu oczyszczania.

Produkt NexoBrid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia, małą liczbą płytek krwi i zwiększonym ryzykiem krwawienia z innych przyczyn, takich jak wrzody trawienne i posocznica.

Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zaburzeń krzepnięcia.

Monitorowanie

Oprócz rutynowego monitorowania pacjentów z oparzeniami (np. parametry czynności życiowych, stan gospodarki płynów/wody/elektrolitów, pełna morfologia krwi, stężenie albuminy w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych) należy monitorować pacjentów leczonych produktem NexoBrid pod kątem następujących parametrów:

- podwyższenie temperatury ciała.
- objawy miejscowych i ogólnoustrojowych procesów zapalnych i zakaźnych,
- stany, które mogą zostać wywołane lub pogorszyć się przez stosowanie leków przeciwbólowych (np. rozszerzenie żołądka, nudności i ryzyko nagłych wymiotów, zaparcia) lub profilaktyki antybiotykowej (np. biegunka),
- objawy miejscowych lub ogólnoustrojowych reakcji alergicznych,
- możliwy wpływ na hemostazę (patrz wyżej).

Usunięcie miejscowo stosowanych leków przeciwbakteryjnych przed zastosowaniem produktu NexoBrid

Przed zastosowaniem produktu NexoBrid należy usunąć wszelkie miejscowo zastosowane leki przeciwbakteryjne. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą wpływać na działanie produktu NexoBrid zmniejszając jego skuteczność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z udziałem produktu NexoBrid.

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

Po wchłonięciu produkt NexoBrid jest inhibitorem cytochromu P 450 2C8 (CYP2C8) i P450 2C9 (CYP2C9). Należy wziąć to pod uwagę, jeśli produkt NexoBrid jest stosowany u pacjentów przyjmujących substraty CYP2C8 (w tym amiodaron, amodiachinę, chlorochinę, fluwastatynę, paklitaksel, pioglitazon, repaglinid, rozyglitazon, sorafenib i torasemid) i substraty CYP2C9 (w tym ibuprofen, tolbutamid, glipizyd, losartan, celekoksyb, warfarynę i fenytoinę).

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

Bromelaina może nasilać działanie fluorouracylu i winkrystyny.

Bromelaina może nasilać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE, powodując większe niż przewidziane obniżenie ciśnienia krwi.

Bromelaina może nasilać senność spowodowaną przez niektóre produkty lecznicze (np. benzodiazepiny, barbiturany, środki narkotyczne i leki przeciwdepresyjne).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu NexoBrid u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące właściwej oceny możliwego wpływu produktu NexoBrid na rozwój zarodka/płodów są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt NexoBrid nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, ponieważ nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania tego produktu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu produktu NexoBrid na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu NexoBrid są miejscowy ból i przemijająca gorączka/hipertermia. Gdy stosowano produkt NexoBrid w schemacie leczenia obejmującego profilaktyczną analgezję rutynowo stosowaną podczas zmiany rozległego opatrunku u pacjentów z oparzeniami, jak również zwilżenie roztworem przeciwbakteryjnym leczonego obszaru przed i po zastosowaniu produktu NexoBrid (patrz punkt 4.2), ból odnotowano u 3,6% pacjentów, wystąpienie gorączki/hipertermii u 19,1% pacjentów. Częstość występowania bólu i gorączki/hipertermii była większa bez zastosowania tych środków zapobiegawczych (patrz poniżej).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Gwiazdka (*) wskazuje, że dodatkowe informacje na temat danego działania niepożądanego przedstawiono poniżej listy działań niepożądanych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zakażenie rany

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej/Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: powikłanie rany*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka/hipertermia*

Często: miejscowy ból*

Opis wybranych działań niepożądanych

Gorączka/hipertermia

W badaniach wprowadzających rutynowe zwilżenie roztworem przeciwbakteryjnym leczonego obszaru przed zastosowaniem i po zastosowaniu produktu NexoBrid (patrz punkt 4.2) gorączkę lub hipertermię odnotowano u 19,1% pacjentów leczonych produktem NexoBrid i u 15,8% pacjentów w grupie kontrolnej leczonych standardowo. W grupie leczonej produktem NexoBrid zdarzenie było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie odpowiednio u 9,1%, 9,1% i 0% pacjentów.

W badaniach bez zwilżenia roztworem przeciwbakteryjnym gorączkę i hipertermię zgłaszano u 35,6% pacjentów leczonych produktem NexoBrid w porównaniu z 18,6% pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie leczonej produktem NexoBrid zdarzenie było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie odpowiednio u 30,0%, 5,6% i 1,1% pacjentów.

Ból

W badaniach, w których schemat leczenia produktem NexoBrid obejmował zalecaną profilaktyczną analgezję rutynowo stosowaną podczas zmian rozległych opatrunków u pacjentów z oparzeniami (patrz punkt 4.2), miejscowy ból zgłaszano u 3,6% pacjentów leczonych produktem NexoBrid i u 4,0% pacjentów w grupie kontrolnej leczonych standardowo. W grupie leczonej produktem NexoBrid zdarzenie było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie odpowiednio u 0,9%, 0,9% i 1,8% pacjentów.

W badaniach, w których analgeza była zapewniana pacjentom leczonym produktem NexoBrid na żądanie, ból miejscowy był zgłaszany u 23,3% pacjentów leczonych produktem NexoBrid i u 11,4% pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie leczonej produktem NexoBrid zdarzenie było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie odpowiednio u 6,7%, 7,8% i 8,9% pacjentów.

Powikłania ran

W badaniach klinicznych 2. i 3. fazy niektóre rodzaje powikłań ran odnotowywano częściej w grupie pacjentów leczonych produktem NexoBrid niż u pacjentów leczonych standardowo (ang. *Standard of Care*, SOC) ośrodków badawczych. Zdarzenia te obejmowały: pogłębienie lub wyschnięcie (rozkład) rany u 5 pacjentów (2,4%) leczonych produktem NexoBrid w porównaniu do 0 leczonych według SOC oraz (częściowe) niepowodzenie przeszczepu u 6 pacjentów (2,9%) leczonych produktem NexoBrid w porównaniu do 2 (1,6%) leczonych według SOC (patrz punkt 4.4).

Zakażenia ogólne

W badaniach klinicznych fazy 2 i 3 zakażenia ogólne (niezwiązane z raną, np. zakażenia dróg moczowych, zakażenia wirusowe) były zgłaszane częściej w grupie leczonej produktem NexoBrid (0,147 zdarzeń na pacjenta) niż w grupie leczonej według SOC (0,079 zdarzeń na pacjenta).

Dzieci i młodzież

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży. Na podstawie tych danych można się spodziewać, że ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku 4 lat i starszych oraz u młodzieży jest podobny do profilu u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę jest środkiem oczyszczającym, stosowanym miejscowo w celu usunięcia martwych tkanek przy głębokich oparzeniach pośredniej i (lub) pełnej grubości.

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna

W czasie rozwoju klinicznego łącznie 362 pacjentów było leczonych koncentratem enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę.

Skuteczność produktu NexoBrid u ludzi była oceniana, w porównaniu do standardowego leczenia, w randomizowanym, wieloośrodkowym, wielonarodowym, otwartym, potwierdzającym badaniu 3. fazy z udziałem pacjentów leczonych w szpitalu z głębokimi oparzeniami termicznymi pośredniej i (lub) pełnej grubości pokrywającymi 5 do 30% całkowitej powierzchni ciała (ang. *Total Body Surface Area*, TBSA), przy czym jednak rany oparzeniowe pokrywały nie więcej niż łącznie 30% TBSA.

Produkt NexoBrid (2 g/100 cm², co odpowiada 0,02 g/cm²) stosowano w sposób opisany w punkcie 4.2.

Standardowe leczenie polegało na pierwotnym chirurgicznym wycięciu i (lub) niechirurgicznym oczyszczeniu rany z wykorzystaniem miejscowych produktów leczniczych powodujących macerację i autolizę martwych tkanek zgodnie z własną standardową praktyką każdego ośrodka badawczego.

Przedział wiekowy w grupie leczonej produktem NexoBrid wynosił 4,4 do 55,7 lat. Przedział wiekowy w grupie leczonej według SOC wynosił 5,1 do 55,7 lat.

Skuteczność usuwania martwych tkanek oceniono określając odsetek obszaru rany z pozostałą martwą tkanką, który wymagał dalszego usunięcia przez wycięcie lub dermabrazję, oraz odsetek liczby ran wymagających takiego chirurgicznego usunięcia.

Oceniono wpływ na przebieg czasowy usuwania martwych tkanek u pacjentów po skutecznym ich usunięciu (co najmniej 90% usuniętych martwych tkanek z wszystkich ran pacjenta łącznie) określając czas od chwili urazu oraz wyrażenia świadomej zgody aż do skutecznego usunięcia.

Równorzędnymi punktami końcowymi analizy skuteczności były:

- odsetek głębokich ran pośredniej grubości wymagających wycięcia lub dermabrazji oraz
- odsetek głębokich ran pośredniej grubości poddanych przeszczepowi autologicznemu.

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

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

	NexoBrid	SOC	Wartość p
Głębokie rany pośredniej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	106	88	
% ran wymagających leczenia operacyjnego	15,1%	62,5%	<0,0001
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji ¹ (średnia ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Głębokie rany pośredniej grubości poddane przeszczepowi autologicznemu*			
Liczba ran	106	88	
% ran poddanych przeszczepowi autologicznemu	17,9%	34,1%	0,0099
% powierzchni ran poddanej	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054

przeszczepowi autologicznemu (średnia $\pm$ SD)			
Głębokie rany pośredniej i (lub) pełnej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	163	170	
% ran wymagających leczenia operacyjnego	24,5%	70,0%	<0,0001
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji ¹ (średnia $\pm$ SD)	13,1% $\pm$ 26,9	56,7% $\pm$ 43,3	<0,0001
Czas do zakończenia zamknięcia ran (czas od ICF**)			
Liczba pacjentów ²	70	78	
Dni do zamknięcia ostatniej rany (średnia $\pm$ SD)	36,2 $\pm$ 18,5	28,8 $\pm$ 15,6	0,0185
Czas do skutecznego usunięcia martwych tkanek			
Liczba pacjentów	67	73	
Dni (średnia $\pm$ SD) od chwili urazu	2,2 $\pm$ 1,4	8,7 $\pm$ 5,7	<0,0001
Dni (średnia $\pm$ SD) od wyrażenia świadomej zgody	0,8 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 5,8	<0,0001
Pacjenci, u których nie odnotowano skutecznego usunięcia martwych tkanek	7	8	

¹ Mierzone podczas pierwszej sesji, jeśli istniało więcej niż jedna sesja operacyjna

² Wszyscy randomizowani pacjenci, odnośnie których dostępne były dane dotyczące całkowitego zamknięcia ran

* Punkt końcowy można oceniać tylko dla głębokich ran pośredniej grubości bez obszarów pełnej grubości, ponieważ oparzenia pełnej grubości zawsze wymagają przeszczepu.

** Formularz Świadomej Zgody (ang. Informed Consent Form)

Poniższa tabela przedstawia wyniki dotyczące ran mieszanych. Należy zachować ostrożność przy interpretacji porównań dotyczących ran mieszanych, ponieważ są one oparte na grupach niezupełnie poddanych randomizacji, a rany mieszane leczone produktem NexoBrid były ogólnie większe i miały większą powierzchnię pełnej grubości.

Rany mieszane (z powierzchnią pośredniej i pełnej grubości) wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)

	NexoBrid (Liczba ran)	SOC (Liczba ran)
% ran wymagających leczenia operacyjnego	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Rany mieszane (z powierzchnią pośredniej i pełnej grubości) poddane przeszczepowi autologicznemu

	NexoBrid (Liczba ran)	SOC (Liczba ran)
Cechy początkowe wszystkich oparzeń mieszanych	48 ran	60 ran
Rozmiar: % średniego TBSA	7,43	6,33
Głębokość:		
Powierzchnowe (%TBSA)	0,67	0,92
DPT (% TBSA)	3,85	3,13

FT (% TBSA)	2,90	2,29
Częstość występowania przeszczepu autologicznego	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% powierzchni ran poddanej przeszczepowi autologicznemu	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Poniższa tabela przedstawia czas do całkowitego zamknięcia rany od rozpoczęcia oczyszczania.*

Rodzaj rany	NexoBrid	SOC
	Dni (średnia ± SD) (Liczba ran)	Dni (średnia ± SD) (Liczba ran)
Wszystkie rany (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Rany niepoddane przeszczepowi autologicznemu (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Rany poddane przeszczepowi autologicznemu (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Głębokie rany o pośredniej grubości	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Rany pełnej grubości	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Rany mieszane (głębokie o pośredniej i pełnej grubości)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Rany mieszane niepoddane przeszczepowi autologicznemu	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Rany mieszane poddane przeszczepowi autologicznemu	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

* Należy zachować ostrożność przy interpretacji tych porównań, ponieważ są one oparte na grupach niezupełnie poddanych randomizacji.

¹ ITT (ang. Intent To Treat population, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem): wszyscy pacjenci poddani randomizacji

Różnica czasu do całkowitego zamknięcia rany jest głównie związana ze strategią leczenia rany zastosowaną przez lekarza, gdzie próba zminimalizowania przeszczepu i umożliwienia spontanicznej epitelializacji obszarów ran z nadal występującą skórą właściwą może wydłużyć czas do pierwszego przeszczepu autologicznego (czas do przeszczepu autologicznego: NexoBrid: 14,7 dni w porównaniu do SOC: 5,9 dni) i w związku z tym przedłużyć całkowite zamknięcie rany.

Dzieci i młodzież

Poniżej zestawiono dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu wynikające z analizy podgrup dzieci i młodzieży. Dostępne dane są ograniczone i nie należy stosować produktu NexoBrid u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

	NexoBrid	SOC	Wartość p
Głębokie rany pośredniej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	23	22	
% ran wymagających leczenia	21,7%	68,2%	0,0017

operacyjnego			
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji ¹ (średnia ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Głębokie rany pośredniej grubości poddane przeszczepowi autologicznemu*			
Liczba ran	23	22	
% ran poddanych przeszczepowi autologicznemu	21,7%	31,8%	0,4447
% powierzchni ran poddanej przeszczepowi autologicznemu (średnia ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Głębokie rany pośredniej i (lub) pełnej grubości wymagające wycięcia/dermabrazji (leczenie operacyjne)			
Liczba ran	29	41	
% ran wymagających leczenia operacyjnego	20,7%	78%	<0,0001
% powierzchni rany poddanej wycięciu lub dermabrazji ¹ (średnia ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Czas do zakończenia zamknięcia ran (czas od ICF**)			
Liczba pacjentów ²	14	15	
Dni do zamknięcia ostatniej rany (średnia ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Czas do skutecznego usunięcia martwych tkanek			
Liczba pacjentów	14	15	
Dni (średnia ± SD) od chwili urazu	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dni (średnia ± SD) od wyrażenia świadomej zgody	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacjenci, u których nie odnotowano skutecznego usunięcia martwych tkanek	0	1	

¹ Mierzone podczas pierwszej sesji, jeśli istniało więcej niż jedna sesja operacyjna

² Wszyscy randomizowani pacjenci, odnośnie których dostępne były dane dotyczące całkowitego zamknięcia ran

* Punkt końcowy można oceniać tylko dla głębokich ran pośredniej grubości bez obszarów pełnej grubości, ponieważ oparzenia pełnej grubości zawsze wymagają przeszczepu.

** Formularz Świadomej Zgody (ang. Informed Consent Form)

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego NexoBrid w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu oparzeń zewnętrznej powierzchni ciała (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stopień wchłaniania ogólnoustrojowego z rany oparzeniowej, C_{max} , t_{max} , AUC, i $t_{1/2}$ bromelainy z produktu NexoBrid zostały zbadane u 16 pacjentów z oparzeniami termicznymi pośredniej grubości (środkowej i głębokiej warstwy skóry). Średnie TBSA wynosiło 10%. 60% leczonej powierzchni ran było pośredniej grubości i (lub) pełnej grubości. Produkt NexoBrid stosowano jednokrotnie na ranę oparzeniową w dawce 2 g proszku NexoBrid/20 g żelu/100 cm² skóry.

Stężenie produktu NexoBrid w surowicy oznaczano zmodyfikowaną metodą immunologiczną elektrochemiluminescencji (ECL) typu Sandwich.

Zakres stosowanej łącznej dawki wynosił 5 do 30 g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę z produktu NexoBrid. U 4 pacjentów, którzy otrzymali dawkę odpowiednio 5, 9, 12 i 17 g, wystąpiły oznaki znacznie większego wchłaniania ogólnoustrojowego.

W grupie 15 pacjentów C_{max} wynosiło 6020 ± 5020 ng/ml (średnia $\pm$ SD), w zakresie 888 do 15 700 ng/ml. U 4 pacjentów z oznakami większego wchłaniania, po znormalizowaniu dawki C_{max} wynosiło od 788 do 900 ng/ml na gram produktu NexoBrid. U pozostałych pacjentów, C_{max} po znormalizowaniu dawki wynosiło od 141 do 523 ng/ml na gram produktu NexoBrid.

C_{max} wynoszące 40 μ g/ml jest możliwe u osób, u których zastosowano produkt NexoBrid w warunkach udzielenia zezwolenia, biorąc pod uwagę, że farmakokinetyka była tylko oceniana u pacjentów z ranami w znacznym stopniu powierzchownymi, otrzymujących połowę dawki maksymalnej.

Wielkość AUC od czasu zero do 48 godzin po zastosowaniu produktu (AUC_{last}) wynosiła $43\,400 \pm 46\,100$ ngh/ml (średnia $\pm$ SD) w odniesieniu do grupy 15 pacjentów, z przedziałem od 4 560 do 167 000 ngh/ml. U pacjentów z oznakami większego wchłaniania, AUC_{last} po znormalizowaniu dawki (na gram produktu NexoBrid) wynosiło od 4 500 do 9 820 ngh/ml na gram produktu NexoBrid. U pozostałych pacjentów, zakres AUC_{last} po znormalizowaniu dawki wynosi od 887 do 3 930 ngh/ml na gram produktu NexoBrid.

Wyniki parametrów C_{max} i AUC_{last} wskazują na to, że wchłanianie ogólnoustrojowe może zależeć zarówno od zastosowanej dawki produktu NexoBrid (proporcjonalnie do pokrytej powierzchni rany) jak również od innych czynników charakterystycznych dla pacjenta.

U 10 z 15 pacjentów t_{max} wynosił 2 godziny, a u 5 pacjentów t_{max} wynosił 4 godziny.

Końcowy okres półtrwania (określony na podstawie danych dotyczących 12 pacjentów z okresu 16 do 48 godzin po zastosowaniu produktu) wynosił $11,7 \pm 3,5$ godzin (średnia $\pm$ SD) w zakresie od 8,5 do 19,9 godzin.

Według raportu w literaturze, w osoczu około 50% bromelainy wiąże się z antyproteinazami ludzkiego osocza, α_2 -makroglobuliną i α_1 -antychymotrypsyną.

Dzieci i młodzież

Nie badano u dzieci parametrów farmakokinetycznych ani stopnia wchłaniania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt NexoBrid był dobrze tolerowany po naniesieniu na nieuszkodzoną skórę świnki miniatarki, lecz powodował ciężkie podrażnienie i ból w przypadku naniesienia na uszkodzoną (startą) skórę. Pojedyncza infuzja dożylna roztworu sporządzonego z proszku NexoBrid podana śwince miniaturce była dobrze tolerowana w dawkach do 12 mg/kg (*uzyskując stężenia w osoczu 2,5-krotnie większe niż stężenie w osoczu ludzkim po zastosowaniu klinicznie zaproponowanej dawki na 15% TBSA*), jednakże większe dawki były jawnie toksyczne powodując krwawienia z różnych tkanek. Odnosnie wielokrotnych wstrzyknięć dożylnych podawanych śwince miniaturce w dawkach do 12 mg/kg co trzeci dzień, pierwsze trzy wstrzyknięcia były dobrze tolerowane, zaobserwowano jednak ciężkie kliniczne objawy toksyczności (np. krwotoki w kilku narządach) po podaniu pozostałych trzech iniekcji. Takie działania można było nadal zaobserwować po okresie zdrowienia wynoszącym 2 tygodnie.

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

Produkt NexoBrid nie wykazał działania genotoksycznego w standardowym zestawie badań *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

NexoBrid proszek

Siarczan amonowy

Kwas octowy

Żel

Karbomer 980

Disodu fosforan bezwodny

Sodu wodorotlenek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Przed naniesieniem produktu NexoBrid należy usunąć z rany miejscowo zastosowane produkty lecznicze (takie jak sól srebrowa sulfadiazyny czy jodopowidon) i oczyścić ranę. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą wpływać na działanie produktu NexoBrid zmniejszając jego skuteczność.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie po 1.

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

Istnieją doniesienia o ekspozycji zawodowej na bromelainę, która prowadzi do uczulenia. Uczulenie może występować ze względu na wdychanie bromelainy w postaci proszku. Reakcje alergiczne na bromelainę obejmują reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit. Należy wziąć to pod uwagę mieszając proszek NexoBrid z podłożem żelowym. Proszku nie należy wdychać. W przypadku produktu NexoBrid proszek zawierający koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę jest w postaci brykietu, co zmniejsza prawdopodobieństwo narażenia wziewnego. Patrz również punkt 4.4.

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

Przygotowanie żelu NexoBrid (mieszanie proszku z podłożem żelowym)

- Proszek NexoBrid i podłoże żelowe są jałowe. Podczas mieszania proszku z podłożem żelowym musi być stosowana technika aseptyczna.
- Fiolka z proszkiem NexoBrid musi być energicznie wstrząsana, aby rozpadł się brykiet proszku.
- Fiolka z proszkiem musi być otwarta ostrożnie przez oderwanie aluminiowego wieczka i wyciągnięcie gumowego korka.
- Otwierając butelkę z podłożem żelowym należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny jest odłączany od wieczka butelki. Jeśli przed otwarciem pierścień gwarancyjny był już odłączony od wieczka, butelkę z podłożem żelowym trzeba wyrzucić i zastosować inną, nową butelkę.
- Proszek przenosi się następnie do odpowiedniej butelki z podłożem żelowym. W razie potrzeby przed przeniesieniem można użyć jałowej szpatułki lekarskiej do rozdrobnienia suchego brykietu proszku wewnątrz fiolki.
- Proszek należy dokładnie wymieszać z podłożem żelowym aż do uzyskania jednolitej, lekko żółtobrazowej lub lekko brązowej mieszaniny. Wymaga to zazwyczaj mieszania proszku z podłożem żelowym przez 1 do 2 minut.
- Żel należy przygotowywać przy łóżku pacjenta.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU EU/1/12/803/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2012r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

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

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Izrael

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać według standardowych wymagań do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

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

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

Pakiet szkoleniowy powinien składać się z następujących elementów:

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

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

Przed przepisaniem produktu NexoBrid

- Ograniczenie całkowitego obszaru, który może być poddany leczeniu, do 15% TBSA
- Ryzyko reakcji alergicznych i reaktywności krzyżowej oraz przeciwwskazanie u pacjentów z alergią na ananasy i papainę lub na poprzednie zastosowanie produktu
- Ryzyko zwiększonej umieralności u pacjentów z chorobami sercowo-płucnymi

Przed zastosowaniem produktu NexoBrid

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

Po zastosowaniu produktu NexoBrid

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

- **ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
------	--------

Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie nad oczyszczaniem enzymatycznym u pacjentów z oparzeniami (dzieci i dorośli): porównanie ze standardowym leczeniem (protokół MW2010-03-02), na podstawie zatwierdzonego protokołu CHMP.	31/03/2017
---	------------

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NexoBrid 2 g proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 2 g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, co odpowiada 0,09 g/g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę po zmieszaniu (lub 2 g/22 g żelu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze proszku: kwas octowy, siarczan amonowy.

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu

1 fiolka z 2 g proszku

1 butelka z 20 g podłoża żelowego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Proszek i podłoże żelowe zmieszać przed aplikacją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

Podanie na skórę.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w pozycji stojącej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NexoBrid 5 g proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze proszku: kwas octowy, siarczan amonowy.

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu

1 fiolka z 5 g proszku

1 butelka z 50 g podłoża żelowego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Proszek i podłoże żelowe zmieszać przed aplikacją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

Podanie na skórę.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w pozycji stojącej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

NexoBrid proszek (fiolka)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NexoBrid 2 g proszek

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 2 g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, co odpowiada 0,09 g/g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę po zmieszaniu (lub 2 g/22 g żelu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, siarczan amonowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek

2 g

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Proszek i podłoże żelowe zmieszać przed aplikacją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

Podanie na skórę.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

NexoBrid proszek (fiolka)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NexoBrid 5 g proszek

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, siarczan amonowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek

5 g

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Proszek i podłoże żelowe zmieszać przed aplikacją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

Podanie na skórę.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Podłoże żelowe dla proszku NexoBrid

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

podłoże żelowe dla 2 g NexoBrid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę: 0,09 g/g (lub 2 g/22 g żelu) po zmieszaniu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Podłoże żelowe
20 g

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Proszek i podłoże żelowe zmieszać przed aplikacją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

Podanie na skórę.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w pozycji stojącej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Podłoże żelowe dla proszku NexoBrid

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

podłoże żelowe dla 5 g NexoBrid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Podłoże żelowe
50 g

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Proszek i podłoże żelowe zmieszać przed aplikacją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

Podanie na skórę.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w pozycji stojącej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/803/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

NexoBrid 2 g proszek i podłoże żelowe do sporządzania żelu Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest produkt NexoBrid

Produkt NexoBrid zawiera mieszaninę enzymów, zwaną „koncentratem enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę”, które są wyekstrahowane z łodygi ananasa.

W jakim celu stosuje się produkt NexoBrid

Produkt NexoBrid stosuje się u dorosłych pacjentów w celu usunięcia poparzonej tkanki z głębokich lub pośrednio głębokich ran oparzeniowych skóry.

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem produktu NexoBrid

Kiedy nie stosować produktu NexoBrid

- jeśli pacjent ma uczulenie na bromelainę,
- jeśli pacjent ma uczulenie na ananasy,
- jeśli pacjent ma uczulenie na papainę,
- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek z pozostałych składników proszku lub podłoża żelowego (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem produktu NexoBrid należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, jeśli

- u pacjenta występuje choroba serca;
- u pacjenta występuje choroba płuc;
- płuco pacjenta było lub mogło być uszkodzone wskutek inhalacji dymu;

- pacjent ma uczulenie na bromelainę (substancję podobną do substancji czynnej produktu NexoBrid). W takim przypadku mogą u niego wystąpić reakcje alergiczne również na produkt NexoBrid.
- pacjent ma uczulenie na papainę, lateks, użądlenia pszczoł lub pyłki drzewa oliwnego. W takim przypadku mogą u niego wystąpić reakcje alergiczne również na produkt NexoBrid.
- u pacjenta występują choroby nerek lub wątroby

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

Reakcje alergiczne mogą być poważne i wymagać leczenia.

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

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

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

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

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

Nie należy stosować produktu NexoBrid na rany po oparzeniach chemicznych, zanieczyszczone rany oraz rany, w obrębie których produkt NexoBrid mógłby stykać się z materiałami obcymi (jak na przykład implanty, kardiostymulatory i sztuczne przetoki) lub większymi naczyniami, oczami lub innymi ważnymi częściami ciała.

Dzieci i młodzież

Produkt NexoBrid nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i NexoBrid

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

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

Produkt NexoBrid może:

- nasilić działanie niektórych leków, które są inaktywowane przez enzym wątrobowy o nazwie CYP2C8 i CYP2C9. Przykładami takich leków są:
 - amiodaron (stosowany w leczeniu niektórych rodzajów nieregularnego rytmu serca),
 - amodiachina i chlorochina (stosowane w leczeniu malarii i niektórych rodzajów chorób zakaźnych),
 - fluwastatyna (stosowana w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu),

- pioglitazon, rozyglitazon, repaglinid, tolbutamid i glipizyd (stosowane w leczeniu cukrzycy),
- paklitaksel i sorafenib (stosowany w leczeniu raka),
- torasemid (stosowany w celu zwiększenia przepływu moczu),
- ibuprofen (stosowany w leczeniu gorączki, bólu i niektórych rodzajach zapalenia),
- losartan (stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi),
- celekoksyb (stosowany w leczeniu niektórych rodzajach zapalenia),
- warfaryna (stosowana w celu zmniejszenia krzepliwości krwi),
- fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki);
- nasilić reakcję organizmu na fluorouracyl i winkrystynę, leki stosowane na raka,
- spowodować niepożądany spadek ciśnienia krwi, gdy pacjent jest leczony lekami o nazwie inhibitory ACE, które są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i innych chorób,
- zwiększać senność, gdy jest stosowany równocześnie z alkoholem lub lekami, które mogą powodować senność.

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

Ciąża i karmienie piersią

Stosowanie produktu NexoBrid w okresie ciąży nie jest zalecane.

Jako środek ostrożności nie należy karmić piersią przez co najmniej 4 dni od zastosowania produktu NexoBrid.

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

3. Jak stosowany jest produkt NexoBrid

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

2 g proszku NexoBrid w 20 g żelu są stosowane na ranę oparzeniową o powierzchni 100 cm². Żel należy pozostawić na 4 godziny, a następnie usunąć. Nie zaleca się drugiej i kolejnej aplikacji.

- Nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% (jedną ósmą) całkowitej powierzchni ciała.

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

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

- Produkt NexoBrid będzie stosowany na czystej, wolnej od pęcherzy i wilgotnej powierzchni rany.
- Przed naniesieniem produktu NexoBrid z obszaru rany będą usunięte inne leki (takie jak sól srebrowa sulfadiazyny czy jodopowidon).
- Przed zastosowaniem produktu NexoBrid na 2 godziny będzie założony opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym.
- Co najmniej 15 minut przed zastosowaniem produktu NexoBrid pacjentowi będzie podany odpowiedni lek w celu zapobiegania bólowi lub jego zwalczania.

- Po usunięciu z rany produktu NexoBrid i martwej tkanki opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym będzie założony na kolejne 2 godziny.
- Fiolkę z proszkiem NexoBrid, butelkę z podłożem żelowym oraz sporządzony żel NexoBrid należy stosować tylko u jednego pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki produktu NexoBrid

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Mogą wystąpić reakcje alergiczne na produkt NexoBrid, które mogą wywołać między innymi trudności w oddychaniu, obrzęk skóry, pokrzywkę oraz dolegliwości brzuszne lub połączenie kilku takich działań. Jeśli zauważy się jakiegokolwiek z powyższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub opiekunowi.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Gorączka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Ból (nawet jeśli stosowane są leki w celu zapobiegania bólom lub zmniejszenia bólu spowodowanego przez usunięcie spalonej tkanki)
- Zakażenie rany oparzeniowej
- Powikłania rany, w tym: otwarcie, wysuszenie i uszkodzenie rany oraz niepowodzenie w prawidłowym gojeniu się przeszczepów skóry

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywany jest produkt NexoBrid

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

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

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera produkt NexoBrid

- Substancją czynną leku (w proszku we fiolce) jest koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę: 2 g, co odpowiada 0,09 g/g koncentratu enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę po zmieszaniu. Pozostałe składniki proszku to: siarczan amonowy i kwas octowy, a podłoża żelowego: karbomer 980, disodu fosforan bezwodny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda produkt NexoBrid i co zawiera opakowanie

NexoBrid jest dostarczany w postaci proszku i podłoża żelowego do sporządzania żelu (proszek w fiolce (2 g) i podłoże żelowe w butelce (20 g)), opakowanie po 1.

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Niemcy

Wytwórca:

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH
Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH

Norge

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH
Τηλ: +44 1423 853980

Österreich

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

România

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +44 1423 853980

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>

Inne źródła informacji

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podawanie

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

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

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

Przygotowanie pacjenta i obszaru rany

- Produktem NexoBrid może być leczona łączna powierzchnia rany wynosząca nie więcej niż 15% TBSA.
- Leczenie przeciwbólowe musi być zastosowane zgodnie z powszechnym postępowaniem w przypadku zmiany rozległego opatrunku; powinno się ono rozpocząć co najmniej 15 minut przed zastosowaniem produktu NexoBrid.
- Rana musi być dokładnie oczyszczona i z jej obszaru musi być usunięta powierzchniowa warstwa keratyny lub pęcherze, ponieważ keratyna izoluje martwą tkankę od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid i uniemożliwia jej usunięcie przy pomocy tego produktu.
- Opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym musi być nałożony na 2 godziny.
- Przed naniesieniem produktu NexoBrid wszystkie miejscowo zastosowane przeciwbakteryjne produkty lecznicze muszą być usunięte. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą wpływać na działanie produktu NexoBrid zmniejszając jego skuteczność.
- Obszar, z którego ma być usunięta martwa tkanka, musi być otoczony klejącą barierą jałowej maści parafinowej poprzez naniesienie w odległości kilku centymetrów na zewnątrz leczonego obszaru (używać dozownika). Nie może dojść do kontaktu warstwy parafinowej z leczonym obszarem, aby zapobiec przykryciu martwej tkanki i w ten sposób jej odizolowanie od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid.
Aby zapobiec możliwemu podrażnieniu otartej skóry poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid, można chronić takie obszary nakładając warstwę jałowej tłustej maści.
- Rana oparzeniowa musi być spryskana jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Podczas stosowania produktu rana musi być wilgotna.

Przygotowanie żelu NexoBrid (mieszanie proszku z podłożem żelowym)

- Proszek NexoBrid i podłoże żelowe są jałowe. Podczas mieszania proszku z podłożem żelowym musi być stosowana technika aseptyczna. Proszku nie należy wdychać.
- Fiolka z proszkiem NexoBrid musi być energicznie wstrząsana, aby rozpadł się brykiet proszku.
- Fiolka z proszkiem NexoBrid musi być otwarta ostrożnie przez oderwanie aluminiowego wieczka i wyciągnięcie gumowego korka.
- Otwierając butelkę z podłożem żelowym należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny jest odłączany od wieczka butelki. Jeśli przed otwarciem pierścień gwarancyjny był już odłączony od wieczka, butelkę z podłożem żelowym trzeba wyrzucić i zastosować inną, nową butelkę.
- Proszek NexoBrid przenosi się następnie do odpowiedniej butelki z podłożem żelowym. W razie potrzeby przed przeniesieniem można użyć jałowej szpatułki lekarskiej do rozdrobnienia suchego brykietu proszku NexoBrid wewnątrz fiolki.
- Proszek NexoBrid należy dokładnie wymieszać z podłożem żelowym aż do uzyskania jednolitej, lekko żółtobrazowej lub lekko brązowej mieszaniny. Wymaga to zazwyczaj mieszania proszku NexoBrid z podłożem żelowym przez 1 do 2 minut.
- Żel NexoBrid należy przygotować przy łóżku pacjenta.

Naniesienie produktu NexoBrid

- W ciągu 15 minut mieszania produkt NexoBrid musi być naniesiony na ranę oparzeniową w warstwie o grubości od 1,5 do 3 milimetrów.
- Następnie rana musi być przykryta jałowym okluzyjnym opatrunkiem foliowym przylegającym do bariery jałowego klejącego materiału, zastosowanego zgodnie z powyższą instrukcją (patrz *Przygotowanie pacjenta i obszaru rany*). Żel NexoBrid musi wypełniać cały opatrunek okluzyjny i należy zadbać o to, aby nie pozostało pod nim powietrze. Delikatnie przycisnąć opatrunek okluzyjny w obszarze kontaktu z klejącą barierą, aby zapewnić przyleganie folii

okluzyjnej do jałowej bariery klejącej i uzyskać zupełne pokrycie produktem NexoBrid obszaru leczonego.

- Opatrzona w ten sposób rana musi być przykryta luźnym, grubym puszystym opatrunkiem, przymocowanym bandażem.
- Opatrunek musi pozostać na miejscu przez 4 godziny.

Usuwanie produktu NexoBrid z rany oparzeniowej

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

Pielęgnacja rany po oczyszczeniu

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

Zalecenia dotyczące bezpiecznego przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Istnieją doniesienia o ekspozycji zawodowej na bromelainę, która prowadzi do uczulenia. Uczulenie może mieć miejsce ze względu na wdychanie bromelainy w postaci proszku. Reakcje alergiczne na bromelainę obejmują reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit. Należy wziąć to pod uwagę mieszając proszek NexoBrid z podłożem żelowym. W przypadku produktu NexoBrid proszek zawierający koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogacony w bromelainę jest w postaci liofilizowanego brykietu, co zmniejsza prawdopodobieństwo narażenia wziewnego.

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

Usuwanie

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest produkt NexoBrid

Produkt NexoBrid zawiera mieszaninę enzymów, zwaną „koncentratem enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę”, które są wyekstrahowane z łydygi ananasa.

W jakim celu stosuje się produkt NexoBrid

Produkt NexoBrid stosuje się u dorosłych pacjentów w celu usunięcia poparzonej tkanki z głębokich lub pośrednio głębokich ran oparzeniowych skóry.

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem produktu NexoBrid

Kiedy nie stosować produktu NexoBrid

- jeśli pacjent ma uczulenie na bromelainę,
- jeśli pacjent ma uczulenie na ananasy,
- jeśli pacjent ma uczulenie na papainę,
- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek z pozostałych składników proszku lub podłoża żelowego (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem produktu NexoBrid należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, jeśli

- u pacjenta występuje choroba serca;
- u pacjenta występuje choroba płuc;
- płuco pacjenta było lub mogło być uszkodzone wskutek inhalacji dymu;

- pacjent ma uczulenie na bromelainę (substancję podobną do substancji czynnej produktu NexoBrid). W takim przypadku mogą u niego wystąpić reakcje alergiczne również na produkt NexoBrid.
- pacjent ma uczulenie na papainę, lateks, użądlenia pszczoł lub pyłki drzewa oliwnego. W takim przypadku mogą u niego wystąpić reakcje alergiczne również na produkt NexoBrid.
- u pacjenta występują choroby nerek lub wątroby

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

Reakcje alergiczne mogą być poważne i wymagać leczenia.

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

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

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

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

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

Nie należy stosować produktu NexoBrid na rany po oparzeniach chemicznych, zanieczyszczone rany oraz rany, w obrębie których produkt NexoBrid mógłby stykać się z materiałami obcymi (jak na przykład implanty, kardiostymulatory i sztuczne przetoki) lub większymi naczyniami, oczami lub innymi ważnymi częściami ciała.

Dzieci i młodzież

Produkt NexoBrid nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i NexoBrid

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

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

Produkt NexoBrid może:

- nasilić działanie niektórych leków, które są inaktywowane przez enzym wątrobowy o nazwie CYP2C8 i CYP2C9. Przykładami takich leków są:
 - amiodaron (stosowany w leczeniu niektórych rodzajów nieregularnego rytmu serca),
 - amodiachina i chlorochina (stosowane w leczeniu malarii i niektórych rodzajów chorób zakaźnych),
 - fluwastatyna (stosowana w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu),

- pioglitazon, rozyglitazon, repaglinid, tolbutamid i glipizyd (stosowane w leczeniu cukrzycy),
- paklitaksel i sorafenib (stosowany w leczeniu raka),
- torasemid (stosowany w celu zwiększenia przepływu moczu),
- ibuprofen (stosowany w leczeniu gorączki, bólu i niektórych rodzajach zapalenia),
- losartan (stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi),
- celekoksyb (stosowany w leczeniu niektórych rodzajach zapalenia),
- warfaryna (stosowana w celu zmniejszenia krzepliwości krwi),
- fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki);
- nasilić reakcję organizmu na fluorouracyl i winkrystynę, leki stosowane na raka,
- spowodować niepożądany spadek ciśnienia krwi, gdy pacjent jest leczony lekami o nazwie inhibitory ACE, które są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i innych chorób,
- zwiększać senność, gdy jest stosowany równocześnie z alkoholem lub lekami, które mogą powodować senność.

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

Ciąża i karmienie piersią

Stosowanie produktu NexoBrid w okresie ciąży nie jest zalecane.

Jako środek ostrożności nie należy karmić piersią przez co najmniej 4 dni od zastosowania produktu NexoBrid.

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

3. Jak stosowany jest produkt NexoBrid

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

5 g proszku NexoBrid w 50 g żelu jest stosowanych na ranę oparzeniową o powierzchni 250 cm². Żel należy pozostawić na 4 godziny, a następnie usunąć. Nie zaleca się drugiej i kolejnej aplikacji.

- Nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% (jedną ósmą) całkowitej powierzchni ciała.

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

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

- Produkt NexoBrid będzie stosowany na czystej, wolnej od pęcherzy i wilgotnej powierzchni rany.
- Przed naniesieniem produktu NexoBrid z obszaru rany będą usunięte inne leki (takie jak sól srebrowa sulfadiazyny czy jodopowidon).
- Przed zastosowaniem produktu NexoBrid na 2 godziny będzie założony opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym.
- Co najmniej 15 minut przed zastosowaniem produktu NexoBrid pacjentowi będzie podany odpowiedni lek w celu zapobiegania bólowi lub jego zwalczania.

- Po usunięciu z rany produktu NexoBrid i martwej tkanki opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym będzie założony na kolejne 2 godziny.
- Fiolkę z proszkiem NexoBrid, butelkę z podłożem żelowym oraz sporządzony żel NexoBrid należy stosować tylko u jednego pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki produktu NexoBrid

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Mogą wystąpić reakcje alergiczne na produkt NexoBrid, które mogą wywołać między innymi trudności w oddychaniu, obrzęk skóry, pokrzywkę oraz dolegliwości brzuszne lub połączenie kilku takich działań. Jeśli zauważy się jakiegokolwiek z powyższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub opiekunowi.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Gorączka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Ból (nawet jeśli stosowane są leki w celu zapobiegania bólom lub zmniejszenia bólu spowodowanego przez usunięcie spalonej tkanki)
- Zakażenie rany oparzeniowej
- Powikłania rany, w tym: otwarcie, wysuszenie i uszkodzenie rany oraz niepowodzenie w prawidłowym gojeniu się przeszczepów skóry

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywany jest produkt NexoBrid

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

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

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera produkt NexoBrid

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

Jak wygląda produkt NexoBrid i co zawiera opakowanie

NexoBrid jest dostarczany w postaci proszku i podłoża żelowego do sporządzania żelu (proszek w fiolce (5 g) i podłoże żelowe w butelce (50 g)), opakowanie po 1.

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Niemcy

Wytwórca:

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH
Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH

Norge

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH
Τηλ: +44 1423 853980

Österreich

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

România

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +44 1423 853980

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +44 1423 853980

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>

Inne źródła informacji

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podawanie

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

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

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

Przygotowanie pacjenta i obszaru rany

- Produktem NexoBrid może być leczona łączna powierzchnia rany wynosząca nie więcej niż 15% TBSA.
- Leczenie przeciwbólowe musi być zastosowane zgodnie z powszechnym postępowaniem w przypadku zmiany rozległego opatrunku; powinno się ono rozpocząć co najmniej 15 minut przed zastosowaniem produktu NexoBrid.
- Rana musi być dokładnie oczyszczona i z jej obszaru musi być usunięta powierzchniowa warstwa keratyny lub pęcherze, ponieważ keratyna izoluje martwą tkankę od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid i uniemożliwia jej usunięcie przy pomocy tego produktu.
- Opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym musi być nałożony na 2 godziny.
- Przed naniesieniem produktu NexoBrid wszystkie miejscowo zastosowane przeciwbakteryjne produkty lecznicze muszą być usunięte. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą wpływać na działanie produktu NexoBrid zmniejszając jego skuteczność.
- Obszar, z którego ma być usunięta martwa tkanka, musi być otoczony klejącą barierą jałowej maści parafinowej poprzez naniesienie w odległości kilku centymetrów na zewnątrz leczonego obszaru (używać dozownika). Nie może dojść do kontaktu warstwy parafinowej z leczonym obszarem, aby zapobiec przykryciu martwej tkanki i w ten sposób jej odizolowanie od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid.
Aby zapobiec możliwemu podrażnieniu otartej skóry poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid, można chronić takie obszary nakładając warstwę jałowej tłustej maści.
- Rana oparzeniowa musi być spryskana jałowy izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Podczas stosowania produktu rana musi być wilgotna.

Przygotowanie żelu NexoBrid (mieszanie proszku z podłożem żelowym)

- Proszek NexoBrid i podłoże żelowe są jałowe. Podczas mieszania proszku z podłożem żelowym musi być stosowana technika aseptyczna. Proszku nie należy wdychać.
- Fiolka z proszkiem NexoBrid musi być energicznie wstrząsana, aby rozpadł się brykiet proszku.
- Fiolka z proszkiem NexoBrid musi być otwarta ostrożnie przez oderwanie aluminiowego wieczka i wyciągnięcie gumowego korka.
- Otwierając butelkę z podłożem żelowym należy upewnić się, że pierścień gwarancyjny jest odłączany od wieczka butelki. Jeśli przed otwarciem pierścień gwarancyjny był już odłączony od wieczka, butelkę z podłożem żelowym trzeba wyrzucić i zastosować inną, nową butelkę.
- Proszek NexoBrid przenosi się następnie do odpowiedniej butelki z podłożem żelowym. W razie potrzeby przed przeniesieniem można użyć jałowej szpatułki lekarskiej do rozdrobnienia suchego brykietu proszku NexoBrid wewnątrz fiolki.
- Proszek NexoBrid należy dokładnie wymieszać z podłożem żelowym aż do uzyskania jednolitej, lekko żółtobrazowej lub lekko brązowej mieszaniny. Wymaga to zazwyczaj mieszania proszku NexoBrid z podłożem żelowym przez 1 do 2 minut.
- Żel NexoBrid należy przygotować przy łóżku pacjenta.

Naniesienie produktu NexoBrid

- W ciągu 15 minut mieszania produkt NexoBrid musi być naniesiony na ranę oparzeniową w warstwie o grubości od 1,5 do 3 milimetrów.
- Następnie rana musi być przykryta jałowym okluzyjnym opatrunkiem foliowym przylegającym do bariery jałowego klejącego materiału, zastosowanego zgodnie z powyższą instrukcją (patrz *Przygotowanie pacjenta i obszaru rany*). Żel NexoBrid musi wypełniać cały opatrunek okluzyjny i należy zadbać o to, aby nie pozostało pod nim powietrze. Delikatnie przycisnąć opatrunek okluzyjny w obszarze kontaktu z klejącą barierą, aby zapewnić przyleganie folii

okluzyjnej do jałowej bariery klejącej i uzyskać zupełne pokrycie produktem NexoBrid obszaru leczonego.

- Opatrzona w ten sposób rana musi być przykryta luźnym, grubym puszystym opatrunkiem, przymocowanym bandażem.
- Opatrunek musi pozostać na miejscu przez 4 godziny.

Usuwanie produktu NexoBrid z rany oparzeniowej

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

Pielęgnacja rany po oczyszczeniu

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

Zalecenia dotyczące bezpiecznego przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Istnieją doniesienia o ekspozycji zawodowej na bromelainę, która prowadzi do uczulenia. Uczulenie może mieć miejsce ze względu na wdychanie bromelainy w postaci proszku. Reakcje alergiczne na bromelainę obejmują reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit. Należy wziąć to pod uwagę mieszając proszek NexoBrid z podłożem żelowym. W przypadku produktu NexoBrid proszek zawierający koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogacony w bromelainę jest w postaci liofilizowanego brykietu, co zmniejsza prawdopodobieństwo narażenia wziewnego.

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

Usuwanie

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