

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NexoBrid 2 g prášek a gel pro přípravu gelu

NexoBrid 5 g prášek a gel pro přípravu gelu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g nebo 5 g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem, po smíchání odpovídá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem (neboli 2 g/22 g gelu nebo 5 g/55 g gelu).

Tyto proteolytické enzymy jsou směsí enzymů ze stopky *Ananas comosus* (rostliny ananas).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a gel pro přípravu gelu

Prášek je téměř bílý až světle žlutohnědý. Gel je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NexoBrid je indikován u všech věkových skupin k odstranění eschary (popáleninového příškvaru) u pacientů s termickými hlubokými popáleninami stupně IIb (deep partial-thickness burn) a III (full-thickness burn).

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek mají aplikovat pouze kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci ve specializovaných popáleninových centrech.

Dávkování

Dospělí

2 g prášku ve 20 g gelu se aplikují na 1 % celkového tělesného povrchu (*Total Body Surface Area*, TBSA), což odpovídá přibližně 180 cm² u dospělého, síla vrstvy gelu se má pohybovat od 1,5 do 3 mm.

5 g prášku v 50 g gelu se aplikuje na 2,5 % celkového tělesného povrchu (*Total Body Surface Area*, TBSA), což odpovídá přibližně 450 cm² u dospělého, síla vrstvy gelu se má pohybovat od 1,5 do 3 mm.

Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % TBSA (viz také bod 4.4 Koagulopatie).

Pediatrická populace

Děti a dospívající (od narození do 18 let)

U pediatrických pacientů ve věku od 4 do 18 let se přípravek NexoBrid nesmí aplikovat na více než 15 % TBSA.

U pediatrických pacientů ve věku od 0 do 3 let se tento léčivý přípravek nesmí aplikovat na více než 10 % TBSA.

Přípravek se musí ponechat v kontaktu s popáleninovou ránou po dobu 4 hodin. K dispozici jsou velmi omezené informace o použití tohoto léčivého přípravku na oblasti, kde eschara po první aplikaci zůstává.

Druhá a následná aplikace se nedoporučuje.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Nejsou k dispozici informace o použití přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici informace o použití přípravku u pacientů s poruchou funkce jater. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Starší pacienti

Zkušenosti u starších pacientů (> 65 let) jsou omezené. Není vyžadována úprava dávkování.

Způsob podání

Kožní podání.

Prášek se před použitím musí smíchat s gelem a vytvořit jednolitý gel. Pokyny ohledně smíchání viz bod 6.6.

Po smíchání se gel nanáší na čistou, zvlhčenou rannou plochu bez keratinu (po odstranění puchýřů).

Každá injekční lahvička, gel nebo rekonstituovaný gel se smí použít pouze jednorázově.

Před aplikací gelu se z rány musí odstranit lokálně aplikované léčivé přípravky (jako například stříbrná sůl sulfadiazinu nebo jodovaný povidon) a rána se musí vyčistit, neboť eschara saturovaná léčivými přípravky a jejich zbytky omezuje aktivitu přípravku a snižuje jeho účinnost.

Návod na přípravu tohoto léčivého přípravku před aplikací viz bod 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Při míchání prášku tohoto léčivého přípravku s gelem je vyžadováno vhodné zacházení, včetně použití rukavic a ochranného oděvu, jakož i ochranných brýlí a chirurgické roušky (viz bod 4.4). Prášek se nesmí vdechovat, viz bod 6.6.

Příprava pacienta a oblasti rány

Tímto léčivým přípravkem lze léčit celkovou poraněnou plochu do 15 % TBSA (viz také bod 4.4 Koagulopatie).

- Enzymatický débridement je bolestivý zákrok a vyžaduje odpovídající analgezii a/nebo anestezii. Stejně jako v případě rozsáhlé výměny krytí se musí podávat odpovídající analgetická léčba, která má být zahájena nejpozději 15 minut před aplikací tohoto léčivého přípravku.
- Rána se musí pečlivě vyčistit a musí se z ní odstranit vrchní keratinová vrstva nebo puchýře, jelikož keratin izoluje escharu od přímého kontaktu s gelem a zabraňuje odstranění eschary tímto přípravkem.
- Na dobu 2 hodin se musí aplikovat krytí napuštěné v antibakteriálním roztoku.

- Před nanesením gelu se musí odstranit všechny lokálně aplikované antibakteriální léčivé přípravky. Zbytky antibakteriálních léčivých přípravků mohou omezovat aktivitu tohoto léčivého přípravku, a snižovat tak jeho účinnost.
- Okolí oblasti, ze které chcete odstranit escharu, je nutné ohraničit adhezivní bariérou ze sterilní parafínové masti nanesené několik centimetrů vně léčené oblasti (za použití dávkovače). Parafínová vrstva nesmí přijít do kontaktu s oblastí, kterou je třeba ošetřit, aby nedošlo k překrytí eschary, což by zabránilo přímému kontaktu s gelem.
Aby se zabránilo podráždění odřené kůže nechtěným kontaktem s gelem a možnému krvácení z lůžka rány, je nezbytné chránit akutní oblasti rány, jako jsou například lacerace nebo incize eschary, vrstvou sterilní lipofilní masti nebo mastným krytím (například gázou napuštěnou vazelínou).
- Na popáleninu se musí nastříkat sterilní izotonický roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Během aplikace musí rána zůstat vlhká.

Aplikace léčivého přípravku

- Oblast, jež má být ošetřena, je třeba navlhčit sterilním fyziologickým roztokem, jenž se má nastříkat na plochu ohraničenou bariérou adhezivní lipofilní masti.
- Do 15 minut od smíchání se gel musí aplikovat lokálně na navlhčenou popáleninu, a to v tloušťce 1,5 až 3 milimetry.
- Rána se potom musí překrýt sterilním okluzivním filmem, který přilne k materiálu sterilní adhezivní bariéry aplikované podle pokynů výše (viz část *Příprava pacienta a oblasti rány*). Léčivý přípravek musí vyplnit celé okluzivní krytí, zvláštní pozornost se musí věnovat tomu, aby pod okluzivní krytí nevnikl vzduch. Jemný tlak okluzivního krytí v oblasti kontaktu s adhezivní bariérou zajistí dobrou přilnavost mezi okluzivním filmem a sterilní adhezivní bariérou a dosáhne kompletního udržení gelu v ošetřované oblasti .
- Zakrytá rána se musí volně překrýt silnou vrstvou načechraného krytí, které se připevní obvazem.
- Krytí musí zůstat na místě po dobu 4 hodin.

Odstranění léčivého přípravku

- Odstranění tohoto léčivého přípravku je bolestivý zákrok a vyžaduje odpovídající analgezii a/nebo anestezii. Minimálně 15 minut před odstraněním gelu je nutné podat vhodné analgetické léčivé přípravky.
- Po 4 hodinách léčby tímto léčivým přípravkem se musí okluzivní obvaz odstranit za sterilních podmínek.
- Adhezivní bariéra se musí odstranit za použití sterilního nástroje s tupou hranou (např. ústní špachtle).
- Rozpuštěná eschara se musí z rány odstranit setřením pomocí sterilního nástroje s tupou hranou.
- Rána se musí pečlivě otřít nejprve velkou sterilní suchou gázou nebo ubrouskem a poté sterilní gázou nebo ubrouskem namočeným ve sterilním izotonickém roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ošetřená oblast se musí třít, dokud se neobjeví růžový povrch s krvavými tečkami nebo bělavá tkáň. Tření neodstraní přilnutou nerozpuštěnou escharu v oblastech, kde eschara stále zůstává.
- Na dobu dalších 2 hodin se musí aplikovat krytí napuštěné antibakteriálním roztokem.

Péče o ránu po débridementu

- Očištěná oblast se musí okamžitě přikrýt dočasnými nebo trvalými kožními náhradami nebo krytím, aby se zabránilo vysychání a/nebo tvorbě pseudo-eschary a/nebo infekci.
- Dříve, než se na čerstvě enzymaticky očištěnou oblast aplikuje trvalé kožní krytí nebo dočasná kožní náhrada, je nutné aplikovat vlhké krytí, které se nechá na ráně zaschnout (wet-to-dry dressing).
- Před aplikací transplantátu nebo primárního krytí je třeba vyčištěnou spodinu rány pečlivě očistit a oživit, např. okartáčováním nebo oškrábáním, aby mohlo krytí přilnout.
- Na oblasti s popáleninami III. stupně a s hlubokými popáleninami se musí aplikovat autotransplantát co nejdříve po débridementu tímto přípravkem. Přiložení trvalého kožního krytí

(např. autotransplantátu) je třeba pečlivě zvážit také u popálenin stupně IIb brzy po provedení débridementu tímto přípravkem (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na ananas nebo papáju/papain (viz také bod 4.4) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce

V úvahu je třeba vzít riziko vzniku senzitivace v souvislosti s tímto léčivým přípravkem (proteinovým přípravkem).

U pacientů, u nichž byl prováděn débridement tímto léčivým přípravkem, byly hlášeny případy závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe (projevující se jako vyrážka, erytém, hypotenze, tachykardie – viz bod 4.8). V těchto případech byla kauzální souvislost s tímto léčivým přípravkem považována za možnou, je však třeba rovněž zvážit možnou alergii na současně podávané léčivé přípravky, jako jsou opioidní analgetika.

V literatuře byly hlášeny alergické reakce na inhalovaný bromelain (včetně anafylaktických reakcí a dalších časných reakcí s projevy, jako je bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce). Ve studii hodnotící množství částic ve vzduchu při přípravě tohoto léčivého přípravku nebylo zjištěno žádné pracovní riziko.

Dále byly hlášeny pozdní alergické kožní reakce (cheilitida) po dlouhodobé dermální expozici (ústní voda) a případy suspektní senzitivace po perorální expozici a po opakované pracovní expozici dýchacích cest.

Před aplikací je nutné zjistit případný výskyt alergie v anamnéze (viz body 4.3 a 6.6).

Expozice kůže

V případě expozice kůže je nutné tento léčivý přípravek opláchnout vodou, aby se snížila pravděpodobnost vzniku senzitivace kůže (viz bod 6.6).

Zkřížená senzitivita

V literatuře se uvádějí příklady zkřížené senzitivity mezi bromelainem a papájou/papainem a také latexovými proteiny (tento jev je známý jako latexo-ovocný syndrom), včelím jedem a pylu olivovníku.

Analgezie

Enzymatický débridement je bolestivý zákrok a lze jej provést pouze po podání odpovídající analgezie a/nebo anestezie.

Popáleniny, na které se tento léčivý přípravek nedoporučuje

Použití tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje u následujících typů ran:

- penetrující popáleniny, kde jsou nebo během débridementu mohou být vystaveny expozici cizí materiály (například implantáty, pacemakery a shunty) a/nebo životně důležité struktury (například velké cévy, oči),
- chemické popáleniny,
- rány kontaminované radioaktivními a jinými nebezpečnými látkami, aby nedocházelo k nepředvídatelným reakcím s přípravkem a ke zvýšenému riziku šíření noxy,

- popáleniny chodidel u pacientů s diabetem a pacientů s okluzivním cévním onemocněním,
- popáleniny elektrickým proudem.

Použití u popálenin, kde jsou omezené nebo žádné zkušenosti

Nejsou k dispozici zkušenosti s použitím tohoto léčivého přípravku u popálenin perinea a genitálu.

Použití u pacientů s kardiopulmonálním a pulmonálním onemocněním

Tento léčivý přípravek se musí používat s opatrností u pacientů s kardiopulmonálním a pulmonálním onemocněním, včetně pulmonálního popáleninového traumatu a při podezření na pulmonální popáleninové trauma.

Použití pacientů s křečovými žilami

Tento léčivý přípravek se musí v oblastech s křečovými žilami používat s opatrností, aby se zabránilo erozi žilní stěny a riziku krvácení.

Popáleniny v obličejové oblasti

O úspěšném použití tohoto léčivého přípravku u popálenin v obličejové oblasti se uvádí zprávy v literatuře. Popáleninová chirurgové, kteří nemají s používáním tohoto léčivého přípravku zkušenost, nemají tento přípravek začít používat na popáleniny v obličejové oblasti. U těchto pacientů se musí tento léčivý přípravek používat s opatrností.

Ochrana očí

Přímému kontaktu s očima je nutné zamezit. Při léčbě popálenin v obličejové oblasti je nutné pečlivě chránit oči pomocí lipofilní oční masti na očích a adhezivní ochranné bariéry z vazelíny kolem očí, jež oči izoluje a pokrývá je okluzivním filmem.

Pokud dojde k zasažení očí, vyplachujte zasažené oči velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut. Před provedením débridementu a po něm se doporučuje oftalmologické vyšetření.

Systémová absorpce

Koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem se systémově absorbuje z popálených ploch (viz bod 5.2).

Jsou k dispozici omezené farmakokinetické informace u pacientů s TBSA větší než 15 %.

Z bezpečnostních důvodů (viz také bod 4.4, Koagulopatie) se tento léčivý přípravek nesmí aplikovat na více než 15 % celkového tělesného povrchu (*Total Body Surface Area*, TBSA) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 4 do 18 let. U pediatrických pacientů ve věku od 0 do 3 let se tento léčivý přípravek nesmí aplikovat na více než 10 % TBSA.

Prevence ranných komplikací

Při používání tohoto léčivého přípravku se musí dodržovat obecné principy správné péče o popáleniny. Jejich součástí je správné krytí ran u exponovaných tkání (viz bod 4.2).

V klinických studiích se rány s viditelnými dermálními zbytky nechaly spontánně epitelizovat. V několika případech nedošlo k adekvátnímu hojení rány a později bylo potřeba přiložit autotransplantát, následkem čehož se opozdilo uzavření rány, což může být spojeno se zvýšeným rizikem komplikací v souvislosti s ránou. Z tohoto důvodu se na oblastech s popáleninami III. stupně a s hlubokými popáleninami, které se nezhojí spontánně včasnou epitelizací, musí aplikovat autotransplantát co nejdříve po débridementu tímto léčivým přípravkem (viz bod 5.1). Přiložení trvalého kožního krytí (např. autotransplantátu) je třeba pečlivě zvážit také u popálenin stupně IIb brzy po provedení débridementu tímto léčivým přípravkem (viz body 4.2 a 4.8).

Tak jako v případě chirurgického odstranění nečistot z lůžka rány, musí se očištěná rána okamžitě překrýt dočasnými nebo permanentními kožními náhradami nebo krytím, aby se zabránilo vysychání a/nebo tvorbě pseudo-eschary a/nebo infekci. Když se na čerstvě enzymaticky očištěnou kožní plochu aplikuje permanentní kožní krytí (např. autotransplantát) nebo dočasná kožní náhrada (např. alotransplantát), je třeba pečlivě očistit a oživit spodinu rány, např. okartáčováním nebo oškrábáním, aby mohlo krytí přilnout.

Koagulopatie

Jako možné účinky po perorálním podání bromelainu byly v literatuře hlášeny snížení agregace trombocytů a snížení plazmatické hladiny fibrinogenu a středně závažné zvýšení parciálního tromboplastinového a protrombinového času. *In vitro* údaje a údaje ze studií na zvířatech nasvědčují, že by bromelain mohl podporovat také fibrinolýzu. Během klinického vývoje tohoto léčivého přípravku se nevyskytly žádné známky zvýšené tendence ke krvácení nebo krvácení v místě débridementu.

Přípravek se nemá používat u pacientů s nekontrolovanými poruchami koagulace. Musí se používat s opatrností u pacientů podstupujících léčbu antikoagulancii nebo jinými léčivými přípravky ovlivňujícími koagulaci a u pacientů s nízkými počty trombocytů a zvýšeným rizikem krvácení z jiných příčin, jako jsou například peptické vředy a sepse. Pacienty je nutné sledovat s ohledem na možné známky abnormální koagulace a známky krvácení.

Klinické monitorování

Kromě běžného sledování pacientů s popáleninami (např. vitální známky, objemová/vodní/elektrolytová bilance, celkový krevní obraz, sérový albumin a hladiny jaterních enzymů), se musí u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem sledovat:

- zvýšení tělesné teploty.
- známky lokálního nebo systémového zánětlivého nebo infekčního procesu.
- stavy, které se mohou urychlit nebo zhoršit premedikací analgetik (např. dilatace žaludku, nauzea a riziko náhlého zvracení, zácpa) nebo antibiotickou profylaxií (např. průjem).
- známky lokální nebo systémové alergické reakce.
- možné vlivy na hemostázu (viz výše).

Odstranění lokálně aplikovaných antibakteriálních léčivých přípravků před aplikací tohoto léčivého přípravku

Před aplikací tohoto léčivého přípravku se musí odstranit všechny lokálně aplikované antibakteriální léčivé přípravky. Zbytky antibakteriálních léčivých přípravků omezují aktivitu tohoto léčivého přípravku a snižují tak jeho účinnost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Léčivé přípravky, které ovlivňují koagulaci

Jako možné účinky po perorálním podání bromelainu bylo hlášeno snížení agregace trombocytů a plazmatické hladiny fibrinogenu a středně závažné zvýšení parciálního tromboplastinového a protrombinového času. *In vitro* údaje a údaje ze studií na zvířatech nasvědčují, že by bromelain mohl podporovat také fibrinolýzu. Pokud jsou předepsané současně podávané léčivé přípravky, které mají vliv na koagulaci, je třeba postupovat obezřetně a pacienty sledovat (viz také bod 4.4).

Substráty CYP2C8 a CYP2C9

Tento léčivý přípravek je po absorbování inhibitorem cytochromu P450 2C8 (CYP2C8) a P450 2C9 (CYP2C9). To je třeba vzít v úvahu, jestliže se tento léčivý přípravek používá u pacientů, kterým jsou

podávány substráty CYP2C8 (včetně amiodaronu, amodiachinu, chlorochinu, fluvastatinu, paklitaxelu, pioglitazonu, repaglinidu a torasemidu) a substráty CYP2C9 (včetně ibuprofenu, tolbutamidu, glipizidu, losartanu, celekoxibu, warfarinu a fenytoinu).

Lokální antibakteriální léčivé přípravky

Lokálně aplikované antibakteriální léčivé přípravky (například stříbrná sůl sulfadiazinu nebo jodovaný povidon) mohou snižovat účinnost tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4).

Fluorouracil a vinkristin

Bromelain může zesilovat účinek fluorouracilu a vinkristinu. Pacienti mají být sledováni z hlediska zvýšené toxicity.

ACE inhibitory

Bromelain může zesilovat hypotenzní účinek ACE inhibitorů a způsobit tak větší snížení krevního tlaku, než se předpokládalo. U pacientů léčených ACE inhibitory se má monitorovat krevní tlak.

Benzodiazepiny, barbituráty, narkotika a antidepresiva

Bromelain může zvyšovat ospalost způsobenou některými léčivými přípravky (např. benzodiazepiny, barbituráty, narkotika a antidepresiva). Při stanovení dávky těchto přípravků se má tato skutečnost brát v úvahu.

Pediatrická populace

U dětí/dospívajících nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem u těhotných žen nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech nejsou dostatečné pro správné vyhodnocení potenciálu tohoto léčivého přípravku ovlivnit embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3).

Protože bezpečné používání tohoto léčivého přípravku během těhotenství nebylo ještě prokázáno, jeho použití během těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být přerušeno na dobu alespoň 4 dnů od zahájení aplikace přípravku NexoBrid.

Fertilita

Studie hodnotící vliv tohoto léčivého přípravku na fertilitu nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u poolované dospělé populace ze studií MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010 v rameni s léčivým přípravkem (celkem 203 pacientů) jsou pyrexie a bolest (incidence 13,3 %, resp. 3,9 %).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u poolované pediatrické populace (0–18 let) (celkem 89 pacientů) ze studií MW2004, MW2008 a MW2012 v rameni s léčivým přípravkem (celkem 203 pacientů) byly pyrexie a bolest (incidence 16,9 %, resp. 7,9 %).

Tabulkově uspořádaný souhrn nežádoucích účinků do 3 měsíců po uzavření rány

Následující definice se týká dále používané terminologie vyjadřující četnost nežádoucích účinků: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Četnosti nežádoucích účinků uvedené níže odrážejí použití tohoto léčivého přípravku k odstranění eschary z popálenin stupně IIb a III v režimu s lokální antibakteriální profylaxí, doporučenou analgezií/anestézií a rovněž s překrytím oblasti rány po aplikaci tohoto léčivého přípravku na dobu 4 hodin okluzivním krytím pro udržení tohoto léčivého přípravku na ráně.

Infekce a infestace

Časté: Infekce rány včetně celulitidy*

Poruchy imunitního systému

Časté: Nezávažné alergické reakce jako vyrážka^a

Není známo: Závažné alergické reakce, včetně anafylaxe^a

Srdeční poruchy

Časté: Tachykardie*

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Ranné komplikace*, lokální vyrážka, lokální pruritus

Méně časté: Intradermální hematom

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Pyrexie/hypertermie*

Časté: Lokální bolest*

*viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

^a viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pyrexie/hypertermie

V poolované dospělé populaci ze studií MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010 s rutinním zvlhčením léčené oblasti antibakteriálním roztokem před a po aplikaci tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.2) byla pyrexie, hypertermie a zvýšená tělesná teplota hlášena u 13,3 % dospělých pacientů léčených tímto léčivým přípravkem oproti 9,7 % pacientů léčených v souladu se standardy péče (SOC, *standard of care*).

V časných studiích bez zvlhčení antibakteriálním roztokem (studie MW2001 a MW2002) byla pyrexie nebo hypertermie hlášena u 35,1 % dospělých pacientů oproti 8,6 % dospělých pacientů (tento léčivý přípravek oproti SOC).

V poolované pediatričké populaci ze studií MW2004, MW2008 a MW2012 s rutinním zvlhčením antibakteriálním roztokem před a po léčbě byla horečka-pyrexie nebo hypertermie hlášena u 16,9 % pacientů léčených tímto léčivým přípravkem oproti 9,3 % pacientů léčených v souladu se SOC.

Lokální bolest

V poolované dospělé populaci ze studií MW2004, MW-2005, MW2008 a MW2010, kde se prováděla preventivní analgezie (jak je uvedeno v bodě 4.2), byly nežádoucí účinky související s bolestí hlášeny u 3,9 % pacientů léčených tímto léčivým přípravkem oproti 3,5 % pacientů se SOC.

V časných studiích před zavedením preventivních opatření (studie MW2001 a MW2002), včetně dospělých pacientů, kde byla analgezie prováděna na požádání (on-demand), byla bolest hlášena u 23,4 % pacientů léčených tímto léčivým přípravkem a u 5,7 % pacientů ze skupiny SOC.

V poolované pediatričké populaci ze studií MW2004, MW2008 a MW2012 (po zavedení preventivních opatření) byla bolest hlášena u 7,9 % pacientů oproti 9,3 % pacientů (tento léčivý přípravek oproti SOC).

Infekce rány

V poolovaných studiích u dospělých s rutinním zvlhčením léčené oblasti antibakteriálním roztokem před a po aplikaci léčivého přípravku (studie MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010) byla incidence infekce rány vyšší ve skupině SOC: 5,9 % ve skupině léčené tímto léčivým přípravkem oproti 6,3 % ve skupině SOC, a incidence celulitidy byla 1,1 % ve skupině s léčivým přípravkem resp. 0,6 % ve skupině SOC.

V poolované pediatričké populaci ze studií MW2004, MW2008 a MW2012 byla infekce rány hlášena u 1,1 % pacientů léčených tímto léčivým přípravkem oproti 8,1 % pacientů se SOC.

Ranné komplikace

Hlášené typy ranných komplikací zahrnují následující: prohloubení rány, vysušení rány, zновуotevření rány a ztrátu/selhání transplantátu.

V poolovaných dospělých populacích ze studií fáze 2 a 3, včetně studií provedených před a po zavedení zvlhčení antibakteriálním roztokem (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010), ve kterých bylo 280 pacientů léčeno tímto léčivým přípravkem a 179 pacientů léčeno v souladu se SOC, byly hlášeny následující incidence (léčivý přípravek oproti SOC): ranné komplikace 3,2 % oproti 1,7 %, dekompozice rány: 1,1 % oproti 0,6 %, selhání/ztráta kožního transplantátu: 2,9 % oproti 2,2 %.

V poolované čistě pediatričké populaci ze studií MW2004, MW2008 a MW2012 byly hlášeny ranné komplikace s podobnou incidencí (léčivý přípravek oproti SOC): 5,6 % oproti 5,8 %, selhání/ztráta kožního transplantátu u tohoto léčivého přípravku oproti SOC: 1,1 % oproti 2,4 %.

Tachykardie

V poolované dospělé populaci ze studií fáze 2 a 3 (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010) byla tachykardie v těsné časové souvislosti s léčbou tímto léčivým přípravkem zaznamenána u 2,9 % pacientů. V rameni se SOC a v rameni s gelovým vehikulem nebyla hlášena žádná tachykardie.

V poolované pediatričké populaci ze studií MW2004, MW2008 a MW2012 byla tachykardie hlášena s nižší incidencí u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem (1,1 %) oproti pacientům léčeným v souladu se SOC (3,5 %).

Je třeba zvážit i jiné příčiny tachykardie (např. popálení většiny povrchu těla, zákroky působící bolest, horečka a dehydratace).

Pediatričká populace

Zkušenosti z klinických studií u pediatričkých pacientů (od novorozenců do 18 let věku) zahrnují použití tohoto léčivého přípravku ve specializované studii kontrolované SOC (MW2012), ve které bylo tomuto léčivému přípravku vystaveno 69 pacientů (věkové rozmezí od novorozenců do 18 let; věkové rozdělení viz bod 5.1), a použití u pediatričkých pacientů ve studiích MW2004 a MW2008, které zahrnovaly 17, resp. 3 pediatričké pacienty (věkové rozmezí 4–17 let).

Celkově je bezpečnostní profil u pediatričkých pacientů podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Vzhledem k nízkému počtu nežádoucích účinků hlášených v jednotlivých věkových skupinách nelze vyvodit validní závěry ohledně možných rozdílů v bezpečnostním profilu v závislosti na věku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Léčba koncentrátem proteolytických enzymů obohacených bromelainem připraveným smícháním prášku a gelu v poměru 1:5 (0,16 g na g smíchaného gelu) u pacientů s popáleninami stupně IIb nebo III v rámci klinické studie nevykázala významný rozdíl v bezpečnosti ve srovnání s léčbou koncentrátem proteolytických enzymů obohacených bromelainem připraveným smícháním prášku a gelu v poměru 1:10 (0,09 g na 1 g smíchaného gelu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky pro léčbu ran a vředů, proteolytické enzymy;
ATC kód: D03BA03.

Mechanismus účinku

Směs enzymů v tomto léčivém přípravku rozpouští escharu na popálenině. Dosud nebyly identifikovány specifické komponenty odpovídající za tento efekt. Hlavní složkou je stopkový bromelain.

Klinická účinnost a bezpečnost

Během klinického vývoje bylo celkem 536 pacientů léčeno koncentrátem proteolytických enzymů obohacených bromelainem.

Studie DETECT (MW2010) – (fáze 3b)

Jedná se o randomizovanou, kontrolovanou, pro hodnotitele zaslepenou studii se třemi rameny, která porovnávala léčbu tímto léčivým přípravkem s léčbou v souladu se SOC (*Standard of Care*) a léčbou gelovým vehikulem u dospělých subjektů s termickými popáleninami stupně IIb a/nebo III. Standardní péče zahrnovala chirurgické i nechirurgické metody odstranění eschary dle uvážení zkoušejícího. Subjekty v rameni s tímto léčivým přípravkem a v rameni s gelovým vehikulem, u kterých zůstala po období lokální léčby neodstraněná eschara, byli léčeni v souladu se SOC.

Randomizováno bylo celkem 175 subjektů v poměru 3 : 3 : 1 (tento léčivý přípravek : SOC : gelové vehikulum) a léčbu podstoupilo 169 subjektů. Průměrný věk byl 41 let, 70 % subjektů byli muži a 30 % byly ženy. Do studie bylo zařazeno 16 pacientů ve věku ≥ 65 let (9,1 %). Sedm (7) (9,3 %) pacientů bylo v rameni s tímto léčivým přípravkem, 5 (6,7 %) pacientů v rameni SOC a 4 (16 %) pacienti v rameni s gelovým vehikulem. Pacienti měli nejméně jednu cílovou ránu (TW, *target wound*), která měla být ošetřena odstraněním eschary. Průměrná plocha všech cílových ran (TW) u každého ze subjektů činila 6,1 % TBSA. Většina subjektů (82 %) měla jednu až dvě cílové rány.

Primárním cílovým parametrem byla incidence kompletního (> 95 %) odstranění eschary ve srovnání gelovým vehikulem. Sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do kompletního odstranění eschary, incidenci chirurgické excize a ztrátu krve způsobenou débridementem v porovnání se SOC. Doba do kompletního uzavření rány, dlouhodobá kosmeze a funkční kritéria podle modifikované

vancouverské škály jizev (MVSS, *Modified Vancouver Scar Scale*) po 12měsíčním období následného sledování byly analyzovány jako cílové parametry bezpečnosti.

Incidence kompletního odstranění eschary ve studii DETECT

	NexoBrid (ER/n)	Gelové vehikulum (ER/n)	p-hodnota
Incidence kompletního odstranění eschary	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

ER = odstranění eschary (eschar removal)

Ve srovnání se SOC vedlo použití tohoto léčivého přípravku k významnému snížení incidence chirurgického odstranění eschary (tangenciální/malá/provedená zařízením VersaJet/dermabrazivní excize nebo excize po avulzi), doby do kompletního odstranění eschary a skutečné ztráty krve související s odstraněním eschary, jak je uvedeno níže. Podobná účinnost při odstranění eschary byla pozorována u starší populace.

Incidence chirurgické excize eschary, doba do kompletního odstranění eschary a ztráta krve ve studii DETECT

	NexoBrid (n = 75)	Standardní péče (n = 75)
Incidence chirurgické excize (počet subjektů)	4,0 % (3)	72,0 % (54)
Medián doby do kompletního odstranění eschary	1,0 den	3,8 dne
Ztráta krve související s odstraněním eschary	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml

Dlouhodobé údaje (12 a 24 měsíců po uzavření rány)

Součástí klinického hodnocení fáze 3 (DETECT) bylo dlouhodobé následné sledování hodnotící kosmezi a funkci při následných návštěvách ve 12. a 24. měsíci. Ve 12. měsíci provedené hodnocení jizvy, založené na modifikované vancouverské škále jizev (MVSS), přineslo výsledky, které byly srovnatelné u tohoto léčivého přípravku (průměrné skóre 3,70), SOC (průměrné skóre 5,08) a gelového vehikula (průměrné skóre 5,63). Ve 24. měsíci bylo průměrné skóre na škále MVSS 3,04 u tohoto léčivého přípravku, 3,30 u SOC a 2,93 u gelového vehikula. Statistické analýzy poukazovaly na non-inferioritu (předdefinovaná hranice non-inferiority 1,9 bodu) léčby tímto léčivým přípravkem ve srovnání se SOC a ukázaly, že léčba tímto léčivým přípravkem nemá ve srovnání s léčbou SOC ve 24. měsíci po uzavření rány žádný klinicky významný škodlivý účinek na kosmezi a funkci jizvy po popálení.

Aspekty funkčnosti a kvality života (QOL, *quality of life*) ve 12. a 24. měsíci byly napříč léčebnými skupinami podobné. Průměrné hodnoty skóre na funkční škále dolních končetin (LEFS, *Lower Extremity Functional Scale*), průměrné hodnoty skóre v dotazníku *QuickDASH*, hodnocení rozsahu pohybu (ROM, *range of motion*) i dlouhodobá kvalita života, měřená pomocí vizuální analogové škály (VAS, *visual analogue scale*) EQ-5D a dotazníku k vlivu popálenin na zdravotní stav *Burn Specific Health Scale-Brief* (BSHS-B), byly v léčebných ramenech podobné.

Kardiální bezpečnost

V podstudii kardiální bezpečnosti byly k vyhodnocení potenciálních účinků tohoto léčivého přípravku na parametry EKG použity EKG záznamy až 150 pacientů. Studie neprokázala jasný vliv tohoto léčivého přípravku na srdeční frekvenci, interval PR, trvání QRS (srdeční depolarizace) a srdeční repolarizaci (QTc). Nebyly zaznamenány žádné nové, klinicky relevantní morfologické změny EKG, jež by byly důvodem ke znepokojení.

Studie MW2004 (fáze 3)

Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, multinárodní, otevřenou, konfirmační studii fáze 3 hodnotící tento léčivý přípravek v porovnání se SOC u hospitalizovaných pacientů s termickými popáleninami stupně IIb a III na 5 až 30 % TBSA, avšak s celkovou plochou popáleninových ran ne větší než 30 % TBSA. Průměrný procentní podíl ošetřené plochy TW vzhledem k TBSA činil $5,1 \pm 3,5$ u tohoto léčivého přípravku a $5,2 \pm 3,4$ u SOC.

Věkové rozmezí ve skupině léčené tímto léčivým přípravkem bylo 4,4 až 55,7 let. Věkové rozmezí ve skupině SOC bylo 5,1 až 55,7 let.

Koprimárními cílovými parametry pro analýzu účinnosti byly:

- procentuální počet popálenin stupně IIb vyžadujících excizi nebo dermabrazi a
- procentuální počet popálenin stupně IIb s autotransplantátem.

Druhý koprimární cílový parametr lze hodnotit pouze u popálenin stupně IIb, bez oblastí s popáleninami III. stupně, neboť popáleniny III. stupně vyžadují vždy transplantaci kůže.

Údaje o účinnosti získané v rámci této studie pro všechny věkové skupiny společně a zvlášť pro analyzovanou podskupinu dětí a dospívajících jsou shrnuty níže.

	NexoBrid	SOC	p-hodnota
Popáleniny stupně IIb, které vyžadovaly excizi/dermabrazi (chirurgickou)			
Počet ran	106	88	
% ran vyžadujících chirurgický zákrok	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% ranné plochy s provedenou excizí nebo dermabrazí ¹ (průměr ± SD)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Popáleniny stupně IIb, které vyžadovaly transplantaci (autotransplantát)*			
Počet ran	106	88	
% ran s autotransplantátem	17,9 %	34,1 %	0,0099
% ranné plochy s autotransplantátem (průměr ± SD)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
Popáleniny stupně IIb a/nebo III, které vyžadovaly excizi/dermabrazi (chirurgickou)			
Počet ran	163	170	
% ran vyžadujících chirurgický zákrok	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% ranné plochy s provedenou excizí nebo dermabrazí ¹ (průměr ± SD)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
Doba do úplného uzavření rány (od podepsání ICF**)			
Počet pacientů ²	70	78	
Dny do uzavření poslední rány (průměr ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	
Doba do úspěšného odstranění eschary			
Počet pacientů	67	73	
Dny (průměr ± SD) od udělení souhlasu	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	
Pacienti, u kterých nebylo hlášeno úspěšné odstranění eschary	7	8	

¹ Měřeno při prvním ošetření, jestliže proběhlo více než jedno chirurgické ošetření.

² Všichni randomizovaní pacienti, pro které byly k dispozici údaje o úplném uzavření ran.

* Tento cílový parametr lze hodnotit pouze u popálenin stupně IIb bez oblastí s popáleninami stupně III, neboť popáleniny III. stupně vyžadují vždy transplantaci.

** Formulář informovaného souhlasu

Dlouhodobé údaje

Dlouhodobou tvorbu jizev a kvalitu života u dospělých a dětí, kteří se zapojili do studie MW2004, hodnotila neintervenci, pro hodnotitele zaslepená, pokračovací studie po studii MW2004.

Zařazená populace 89 subjektů, včetně 72 dospělých a 17 pediatrických subjektů (<18 let) reprezentovala složení populace zařazené do studie MW-2004.

Hodnocení jizev ve 2.-5. roce za použití škály MVSS prokázalo u skupin ve studii srovnatelné výsledky; průměrné celkové souhrnné skóre bylo 3,12 u tohoto léčivého přípravku v porovnání s 3,38 u SOC ($p = 0,88$).

QOL byla u dospělých hodnocena pomocí dotazníku SF-36. Průměrné hodnoty skóre různých parametrů byly u obou skupin podobné. Také souhrnné skóre fyzické komponenty (51,1 tento léčivý přípravek, 51,3 SOC) a souhrnné skóre mentální komponenty (51,8 tento léčivý přípravek, 49,1 SOC) bylo u obou skupin srovnatelné.

Pediatrická studie MW2012 (CIDS)

Jedná se o randomizovanou (1:1), otevřenou, SOC kontrolovanou studii s paralelními skupinami u 145 hospitalizovaných subjektů (ve věku 0–18 let) s termickými hlubokými popáleninami stupně IIb a III postihujícími 1 % až 30 % celkového tělesného povrchu (průměrná plocha TW: 5,57 % TBSA). Subjekty byly randomizovány pro léčbu tímto léčivým přípravkem (2 g prášku ve 20 g gelu na 180 cm² po dobu 4 hodin) nebo SOC (chirurgické a/nebo nechirurgické metody odstranění eschary). Byly stanoveny tři koprimary cílové parametry: medián doby do úplného odstranění eschary, plocha rány v % odstraněná chirurgickou excizí a kosmeze a funkce kůže po 12 měsících po uzavření rány (podle modifikované vancouverské škály jizev (MVSS, Modified Vancouver Scar Scale). Demografické údaje a hlavní výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

Bylo randomizováno celkem 145 pacientů, kteří byli zahrnuti do celého analyzovaného souboru (FAS, *full analysis set*): 72 v rameni s léčivým přípravkem a 73 v rameni SOC. Z nich bylo 139 pacientů (95,9 %) léčeno a zahrnuto do souboru bezpečnostní analýzy (SAS, *safety analysis set*): 69 (95,8 %) v rameni s léčivým přípravkem a 70 % (95,9 %) v rameni SOC.

Ve studii byly zastoupeny následující věkové skupiny (léčivý přípravek oproti SOC): 0–11 měsíců 4 oproti 4; 12–23 měsíců 19 oproti 18; 24 měsíců – 3 roky: 15 oproti 15; 4–11 let: 25 oproti 25 a 12–18 let: 9 oproti 11.

Věk, etnický původ, výška, tělesná hmotnost a index tělesné hmotnosti (BMI) pacientů byly v jednotlivých léčebných ramenech celkově podobné. Na úrovni pacientů bylo průměrné % TBSA cílových ran 5,85 % u pacientů v rameni s léčivým přípravkem oproti 5,30 % v rameni se SOC.

Výsledky účinnosti:

V porovnání se SOC byl při léčbě tímto léčivým přípravkem významně kratší medián doby do úplného odstranění eschary a významně menší průměrné procento plochy rány chirurgicky odstraněné excizí za účelem odstranění eschary. Pacienti léčení tímto léčivým přípravkem vykazovali méně chirurgických excizí oproti SOC (viz tabulka).

Dlouhodobé výsledky (12 měsíců)

Pokud jde o kosmezi a funkční charakteristiky hodnocené po 12 měsících, měřením pomocí MVSS byla prokázána non-inferiorita léčby tímto léčivým přípravkem v porovnání se SOC (hodnota $p < 0,0001$), přičemž byla použita hranice non-inferiority 1,9.

Pediatrická studie MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (n = 72)	SOC (n = 73)	Hodnota p
Věk (průměr, SD)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Výsledky			
Doba do úplného odstranění eschary			
Medián, dny (FAS)	0,99	5,99	0,0008
Procento plochy rány odstraněné chirurgickou excizí (FAS)			
Průměr ± SD (FAS)	1,5 ± 12,13	48,1 ± 46,58	< 0,0001
MVSS za 12 měsíců			
Průměr ± SD (FAS)	3,83 ± 2,876	4,86 ± 3,256	< 0,0001 (Vykazuje non-inferioritu)
Incidence chirurgické excize (%)			
Podíl a počet pacientů, u nichž bylo nutné provést chirurgickou excizi za účelem odstranění eschary (FAS)*	8,33	64,38	
Střední doba do kompletního uzavření rány – údaje z pozorování (dny)			
Průměr ± SD (FAS)	28,65 ± 16,56	27,74 ± 18,154	

*V analýze podskupin podle věkových skupin byla v každé věkové skupině konzistentně prokázána superiorita tohoto léčivého přípravku nad SOC.

Průměrná změna hemoglobinu po odstranění eschary na úrovni pacienta i na úrovni zákroku byla nižší u pacientů léčených léčivým přípravkem v porovnání se SOC.

Doba do kompletního uzavření rány

Doba do kompletního (>95%) dosažení rány na úrovni cílových ran byla mezi léčebným ramenem s tímto léčivým přípravkem a ramenem se SOC srovnatelná. V poolované dospělé populaci byl medián doby do kompletního uzavření rány odhadnutý pomocí Kaplan-Meierovy metody (klastrované údaje o TW u pacienta) následující: (tento léčivý přípravek [n=280] oproti SOC [n=179]): 32 (95% CI: 29,0–34,0) dnů resp. 28 (95% CI: 24,0–29,0) dnů.

V poolované pediatrické populaci byla doba do úplného (>95%) uzavření rány na úrovni cílových ran mezi léčebným ramenem s tímto léčivým přípravkem a léčebným ramenem se SOC srovnatelná. Medián doby odhadnutý podle Kaplan-Meierovy metody byl následující: (tento léčivý přípravek [n=89] oproti SOC [n=86]): 31 (95% CI: 27,0–36,0) dnů resp. 31 (95% CI: 24,0–37,0) dnů.

Výsledky z obou populací založené na hranici non-inferiority 7 dní hovoří ve prospěch non-inferiority léčivého přípravku v porovnání se SOC.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělá populace

Absorpce

U podskupiny pacientů, kteří byli léčeni tímto léčivým přípravkem a kteří se účastnili studie MW2010 (DETECT), byly provedeny explorační farmakokinetické analýzy. Po lokální aplikaci tohoto léčivého přípravku byly u všech pacientů v séru pozorovány známky systémové expozice. Zdá se, že tento léčivý přípravek je rychle absorbován, medián hodnoty T_{max} činí 4,0 hodiny (trvání aplikace léčiva). Expozice léčivému přípravku byla pozorována v měřitelných sérových koncentracích v průběhu 48 hodin po aplikaci dávky.

Výsledky expozice ze studie MW2010 zachycuje tabulka uvedená níže.

Ne u všech pacientů byla expozice po 4 hodinách zjistitelná, proto hodnoty AUC_{last} u některých pacientů pokrývají pouze 4 hodiny expozice, zatímco u jiných pacientů jde o 48 hodin expozice. Byla zjištěna statisticky významná korelace mezi hodnotami sérové C_{max} a AUC_{0-4} a dávkou nebo procentním podílem TBSA, což naznačuje zvýšení expozice závislé na dávce / ošetřené oblasti. Hloubka ošetřené rány má na systémovou expozici zanedbatelný vliv.

Souhrn FK parametrů* měřených u všech pacientů ve studii MW2010

Id. č. studie	n	T_{max} Medián (rozmezí) (h)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/dávk$ (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/dávk$ (h*ng/ml/g)	AUC_{last} (h*ng/ml)	$AUC_{last}/dávk$ (h*ng/ml/g)
MW2010	21	4,0 (0,50-12)	200 ± 184 (min. = 30,7) (max. = 830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

*Hodnoty byly hlášeny jako průměr ± SD s výjimkou hodnoty T_{max} , která je hlášena jako medián (min.-max.).

AUC_{last} = plocha pod křivkou až do posledního měřitelného časového bodu, AUC_{0-4} = plocha pod křivkou koncentrace-čas od času nula do času 4 hodiny, C_{max} = maximální pozorovaná koncentrace, T_{max} = čas, kdy byla pozorována maximální koncentrace.

Distribuce

Podle údajů v literatuře se přibližně 50 % bromelainu v plazmě váže na antiproteinázy α_2 -makroglobulin a α_1 -antichymotrypsin v lidské plazmě.

Eliminace

Hodnoty průměrného poločasu eliminace se pohybovaly mezi 12 a 17 hodinami, což svědčilo o snižující se přítomnosti v séru za 72 hodin po aplikaci léčiva.

U většiny pacientů nebyla při vyhodnocení po 72 hodinách koncentrace měřitelná.

Pediatrická populace

V dílčí studii FK studie MW2012 (CIDS) byly provedeny explorační farmakokinetické analýzy. Analýzy byly provedeny na základě údajů o koncentraci léčivého přípravku v séru v závislosti na čase.

Vzorky krve pro stanovení FK byly odebrány od 16 pacientů léčených léčivým přípravkem. U všech pacientů léčba spočívala v jedné aplikaci.

Známky systémové expozice v séru byly pozorovány u všech 16 pacientů, u nichž byly k dispozici vzorky pro stanovení PK. Koncentrace se zvyšovaly relativně rychle, přičemž medián hodnoty T_{max} se pohyboval mezi 2 až 4 hodinami, což odpovídá době lokálního podání.

Systémová expozice léčivému přípravku korelovala s aplikovanou lokální dávkou.

Výsledky expozice jsou uvedeny v následující tabulce.

Souhrn FK parametrů naměřených u pacientů ve studii MW2012

(Věko vá skupin a v letc h)	N*	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/dávk$ a (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/$ dávk (h*ng/ml/ g)	AUC_{last} (h*ng/ml)	$AUC_{last}/$ dávk (h*ng/ml/ g)
<2 ^a	2	2,00	200	66,7	476	159	876	292

4–11 ^b	5	4,0 (2,0–4,0)	205±169	32,8±23,9	416±259	67,9±44,7	2240±2220	366±350
12–18 ^c	3	4,0 (2,0–4,0)	180±114	19,2±7,50	499±315	53,3±20,4	1560±887	174±67,4

* Do hlavních FK analýz bylo zařazeno deset subjektů.

Eliminace

Většina pacientů nevykazovala po 48 hodinách žádné měřitelné koncentrace léčivého přípravku a po 72 hodinách již nebyla měřitelná koncentrace u žádného pacienta.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tento léčivý přípravek po aplikaci na intaktní kůži miniprasat nezpůsobil žádná závažná podráždění, avšak způsobil závažná podráždění a bolest po aplikaci na poškozenou (odřenou) kůži.

Jedna intravenózní infuze roztoku připraveného z tohoto léčivého přípravku byla u miniprasat rovněž dobře snášena v případě dávek do 12 mg/kg (dosažené plazmatické hladiny 2,5násobně vyšší než plazmatické hladiny po aplikaci klinicky doporučeného dávkování na 15 % TBSA u člověka), avšak vyšší dávky byly zřetelně toxické, způsobující krvácení v mnoha tkáních. Opakované intravenózní injekce dávek až 12 mg/kg podávané každý třetí den miniprasatům byly dobře snášeny po prvních čtyřech injekcích, ale po dalších dvou injekcích byly pozorovány klinické známky závažné toxicity (např. krvácení do několika orgánů). Tyto účinky mohou být vidět ještě po 2týdenním období rekonvalescence.

Toxikologické nálezy týkající se léčivého přípravku u mladých miniprasat byly podobné jako u dospělých. Lokální aplikace léčivého přípravku (0,09 g/g) mladým prasatům (ve věku 2 měsíců) nevedla k žádným relevantním lokálním ani systémovým toxikologickým nálezům, pokud byl přípravek aplikován na popáleniny ve složení a v dávkovacím režimu odpovídajícím použití přípravku u lidí. Po opakovaných intravenózních injekcích dávek 4, 8 a 12 mg/kg každý třetí den u mladých miniprasat byly po páté dávce 10. den u všech dávkovacích skupin zaznamenány související změny. Jednalo se o křeče a zčervenání kůže a u některých zvířat také o nálezy jako snížení aktivity, dýchací potíže a ataxie.

U léčených zvířat byl 10. den po podání dávky pozorován trend prodlužování intervalů QT a QTc. Tyto hodnoty byly získány v návaznosti na významná klinická pozorování popsána výše.

Údaje ze studií embryu-fetálního vývoje u potkanů a králíků po intravenózně podaném léčivém přípravku neodhalily žádný důkaz nepřímé nebo přímé toxicity na vývoj embrya/plodu. Hladiny maternální expozice byly však výrazně nižší než maximální hladiny hlášené v klinických situacích (10-500krát nižší než hodnota AUC u člověka, 3-50krát nižší než hodnota C_{max} u člověka). Protože tento léčivý přípravek byl špatně snášen mateřskými zvířaty, nejsou tyto studie považovány za relevantní pro hodnocení rizika u člověka. Standardní set studií *in vitro* a *in vivo* neprokázal žádnou genotoxickou aktivitu tohoto léčivého přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

síran amonný
ledová kyselina octová

Gel

karbomer 980
hydrogenfosforečnan sodný

hydroxid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hlediska, a protože enzymatická aktivita se po smíchání progresivně snižuje, musí být rekonstituovaný přípravek použit ihned po přípravě (během 15 minut).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte ve svislé poloze, aby gel zůstal u dna lahvičky, a v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 g prášku v injekční lahvičce (sklo třídy II) uzavřené zátkou z (brombutylové) pryže, zakrytou (hliníkovým) víčkem, a 20 g gelu v lahvičce (borokřemičité sklo třídy I), uzavřené zátkou z pryže, zakrytou šroubovacím uzávěrem (polypropylenovým, garantujícím neporušenost obalu).

Velikost balení

1 injekční lahvička s práškem a 1 lahvička s gelem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Byly hlášeny případy pracovní expozice bromelainu mající za následek senzitivizaci. Senzitivizace se pravděpodobně objevuje z důvodu inhalování bromelainového prášku. Alergické reakce na bromelain zahrnují anafylaktické reakce a jiné časné reakce s projevy jako je bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce. Při mísení prášku a gelu tohoto léčivého přípravku je nezbytné odpovídající zacházení, včetně používání rukavic, ochranného oděvu, ochranných brýlí a chirurgické roušky (viz bod 4.4). Nesmí dojít ke vdechnutí prášku, viz bod 4.2.

Chraňte oči před neúmyslnou expozicí. V případě zasažení očí vyplachujte zasažené oči velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut. V případě zasažení kůže opláchněte tento léčivý přípravek vodou.

Příprava gelu (smíchání prášku s gelem)

- Prášek a gel jsou sterilní. Při mísení prášku a gelu se musí používat aseptická technika.
- Injekční lahvička s práškem se musí otevřít opatrným odtrhnutím hliníkového víčka a odstraněním pryžové zátky.
- Při otvírání lahvičky s gelem se přesvědčte, zda kroužek garantující neporušenost obalu ji odděluje od víčka lahvičky. Jestliže byl před otevřením kroužek garantující neporušenost obalu již od víčka oddělen, lahvička s gelem se musí zlikvidovat a musí se použít nová lahvička s gelem.
- Prášek se přenese do odpovídající lahvičky s gelem.

- Prášek a gel se musí důkladně smíchat, až se získá jednolitá, světle žlutohnědá až světle hnědá směs. Smíchání prášku s gelem trvá obvykle 1 až 2 minuty.
- Gel se musí připravovat přímo u pacientova lůžka.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/803/001
EU/1/12/803/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. prosince 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 12. srpen 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Izrael

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)
Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením na trh v jednotlivých členských státech se držitel rozhodnutí o registraci dohodne na obsahu a formě vzdělávacího programu s kompetentním národním úřadem. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby při uvedení na trh všichni zdravotničtí pracovníci ve specializovaných popáleninových centrech, u nichž se předpokládá, že budou tento léčivý přípravek používat anebo předepisovat, absolvovali specifické školení a obdrželi edukační balíček.

Držitel rozhodnutí o registraci bude řízeně distribuovat tento léčivý přípravek tak, aby bylo zajištěno, že centrum nebude mít přípravek k dispozici pro použití, dokud alespoň jeden chirurg v příslušném

centru neabsolvuje formální zaškolení do používání tohoto léčivého přípravku. Toto zaškolení bude doplňkem k výukovým materiálům, které musí dostat všichni potenciální uživatelé.

Edukační balíček musí obsahovat následující položky:

- Souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci
- Informační balíček pro zdravotnické pracovníky

Informační balíček pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat podrobné pokyny k léčbě s následujícími klíčovými informacemi:

Před předepsáním tohoto léčivého přípravku

- Omezení celkové plochy, kterou lze léčit, na 15 % TBSA (celkového tělesného povrchu) u dospělých a dětí/dospívajících ve věku >3 roky; omezení na 10 % TBSA u dětí ve věku 0–3 roky.
- Riziko alergické reakce, zkřížené reaktivity a kontraindikace u pacientů alergických na ananas a papain nebo na předchozí aplikaci přípravku
- Riziko zvýšené mortality u pacientů s kardiopulmonálními onemocněními

Před aplikací tohoto léčivého přípravku

- Potřeba léčby bolesti
- Potřeba vyčištění a přípravy rány před léčbou s využitím následujících postupů:
 - aplikace obvazu namočeného v antibakteriálním roztoku na dvě hodiny před aplikací tohoto léčivého přípravku
 - ochrana okolních kožních oblastí
- Způsob přípravy tohoto léčivého přípravku a jeho aplikace na ránu

Po aplikaci tohoto léčivého přípravku

- Odstranění tohoto léčivého přípravku a rozpuštění eschary
- Zhodnocení stavu rány a varování před opakováním léčby
- Ošetření rány po léčbě tímto léčivým přípravkem za použití
 - aplikace krytí namočeného v antibakteriálním roztoku na dobu dvou hodin
 - aplikace transplantátu co nejdříve po débridementu
- Skutečnost, že tento léčivý přípravek může vyvolat alergickou reakci, zvýšený sklon ke krvácení a závažné místní podráždění, a že pacienty je nutno sledovat, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky těchto stavů
- Skutečnost, že u pacientů je nutno sledovat výskyt známek a příznaků infekce rány nebo systémové infekce

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NexoBrid 2 g prášek a gel pro přípravu gelu
koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem, po smíchání odpovídá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem (neboli 2 g/22 g gelu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky pro prášek: ledová kyselina octová, síran amonný.
Pomocné látky pro gel: karbomer 980, hydrogenfosforečnan sodný, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a gel pro přípravu gelu

1 injekční lahvička s 2 g prášku

1 lahvička s 20 g gelu

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prášek a gel určený ke smíchání před aplikací.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Kožní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/803/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

NexoBrid prášek (injekční lahvička)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NexoBrid 2 g prášek pro přípravu gelu
koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem, po smíchání odpovídá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem (neboli 2 g/22 g gelu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ledová kyselina octová, síran amonný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro přípravu gelu
2 g

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prášek a gel určený ke smíchání před aplikací.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Kožní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/803/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Gel pro NexoBrid prášek

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gel pro NexoBrid 2 g

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem: po smíchání 0,09 g/g (nebo 2 g/22 g gelu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: karbomer 980, hydrogenfosforečnan sodný, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Gel
20 g

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prášek a gel určený ke smíchání před aplikací.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Kožní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/803/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NexoBrid 5 g prášek a gel pro přípravu gelu
koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem, po smíchání odpovídá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem (neboli 5 g/55 g gelu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky pro prášek: ledová kyselina octová, síran amonný.
Pomocné látky pro gel: karbomer 980, hydrogenfosforečnan sodný, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a gel pro přípravu gelu

1 injekční lahvička s 5 g prášku

1 lahvička s 50 g gelu

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prášek a gel určený ke smíchání před aplikací.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Kožní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/803/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

NexoBrid prášek (injekční lahvička)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NexoBrid 5 g prášek pro přípravu gelu
koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem, po smíchání odpovídá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem (neboli 5 g/55 g gelu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ledová kyselina octová, síran amonný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro přípravu gelu
5 g

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prášek a gel určený ke smíchání před aplikací.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Kožní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/803/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Gel pro NexoBrid prášek

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gel pro NexoBrid 5 g

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem: po smíchání 0,09 g/g (nebo 5 g/55 g gelu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: karbomer 980, hydrogenfosforečnan sodný, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Gel
50 g

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prášek a gel určený ke smíchání před aplikací.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Kožní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/803/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

NexoBrid 2 g prášek a gel pro přípravu gelu koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek NexoBrid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost před použitím přípravku NexoBrid
3. Jak se přípravek NexoBrid používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se přípravek NexoBrid uchovává
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek NexoBrid a k čemu se používá

Co je přípravek NexoBrid

Přípravek NexoBrid obsahuje směs enzymů nazývanou „koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem“, která se připravuje z extraktu ze stonku rostliny ananasu.

K čemu se přípravek NexoBrid používá

Přípravek NexoBrid se používá u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových skupin k odstranění popálené tkáně z hlubokých nebo částečně hlubokých popálenin kůže.

Použití přípravku NexoBrid může snížit potřebu nebo rozsah chirurgického odstranění popálené tkáně a/nebo transplantace kůže.

2. Čemu musíte věnovat pozornost před použitím přípravku NexoBrid

Přípravek NexoBrid se nesmí používat:

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na bromelain
- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na ananas
- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na papáju/papain
- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na kteroukoli další složku tohoto prášku nebo gelu (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku NexoBrid se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- Vy nebo Vaše dítě máte srdeční onemocnění;
- Vy nebo Vaše dítě máte cukrovku (diabetes);
- Vy nebo Vaše dítě máte aktivní peptický vřed žaludku;
- Vy nebo Vaše dítě máte cévní onemocnění (s uzavřením cévy neboli cévní okluzí);
- Vy nebo Vaše dítě máte křečové žíly v oblasti blízko popáleniny;
- Vy nebo Vaše dítě máte v těle implantát, kardiostimulátor nebo cévní zkrat (tzv. „shunt“);
- Vy nebo Vaše dítě máte potíže s krvácením nebo Vy nebo Vaše dítě užíváte léky na ředění krve;
- do rány/ran se Vám nebo Vašemu dítěti dostala chemická látka nebo jiné nebezpečné látky;

- Vy nebo Vaše dítě máte plicní onemocnění;
- jsou Vaše plíce nebo plíce Vašeho dítěte poškozené nebo mohou být poškozené vdechováním kouře;
- Vy nebo Vaše dítě jste alergičtí na latex, včelí bodnutí nebo pyly olivovníku. Pokud ano, můžete mít Vy nebo Vaše dítě alergické reakce i po ošetření přípravkem NexoBrid.

Alergické reakce mohou například způsobit: dýchací obtíže, otok kůže, kopřivku, další kožní reakce, zarudnutí kůže, nízký krevní tlak, rychlou srdeční frekvenci a nepříjemné pocity v oblasti břicha, nebo kombinaci těchto účinků. Jestliže zaznamenáte Vy nebo Vaše dítě kteroukoli z uvedených známek nebo příznaků, ihned informujte svého lékaře nebo poskytovatele péče.

Alergické reakce mohou být závažné povahy a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

V případě zasažení kůže, opláchněte přípravek NexoBrid vodou. Tím snížíte pravděpodobnost alergické reakce na přípravek NexoBrid.

Použití přípravku NexoBrid k odstranění popálené tkáně může mít za následek horečku, zanícení rány nebo infekci rány a případně i celkovou infekci. Pravděpodobně budete Vy nebo Vaše dítě pravidelně sledováni ohledně těchto stavů a mohou Vám být podávány léčivé přípravky k prevenci nebo léčbě infekcí.

Přípravek NexoBrid může snižovat schopnost srážení krve, což má za následek zvýšené riziko krvácení. Přípravek NexoBrid se musí používat s opatrností, pokud se Vy nebo Vaše dítě léčíte léky, které snižují schopnost srážení krve (takzvané „léky na ředění krve“), nebo pokud máte Vy nebo Vaše dítě sklon ke krvácení, žaludeční vřed, otravu krve nebo jiné onemocnění, které by Vám nebo Vašemu dítěti mohlo způsobit krvácení. Po ošetření přípravkem NexoBrid může lékař kontrolovat hladinu srážlivosti krve.

Zamezte přímému kontaktu přípravku NexoBrid s očima. Pokud se přípravek NexoBrid dostane do očí, vyplachujte je velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut.

Aby se zamezilo problémům při hojení ran, ošetřené popáleniny se co nejdříve zakryjí dočasnými nebo trvalými kožními náhradami nebo obvazem.

Přípravek NexoBrid se nesmí používat u chemických popálenin, popálenin elektrickým proudem, popálenin chodidel u pacientů s cukrovkou a pacientů s okluzivním cévním onemocněním, u kontaminovaných popálenin a popálenin, kde by přípravek NexoBrid mohl přijít do kontaktu s cizími materiály (jako jsou například implantáty, kardiostimulátory a cévní zkraty „shunty“) nebo s velkými cévami, očima či jinými důležitými částmi těla. Přípravek NexoBrid se musí používat s opatrností v oblastech s křečovými žilami, aby se zabránilo riziku krvácení z těchto žil.

Další léčivé přípravky a přípravek NexoBrid

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době Vy nebo Vaše dítě užívali nebo které možná budete užívat.

Váš lékař bude opatrný a bude sledovat známky sníženého srážení krve nebo krvácení, pokud Vám nebo Vašemu dítěti bude předepisovat jiné léčivé přípravky, které mají vliv na srážení krve, protože přípravek NexoBrid může snižovat srážlivost krve.

Přípravek NexoBrid může:

- zvyšovat účinek některých léků, které se inaktivují působením jaterního enzymu zvaného CYP2C8 a CYP2C9. To je způsobeno tím, že přípravek NexoBrid se může vstřebávat z popáleniny do krevního řečiště. Příklady takových léků jsou:
 - amiodaron (používaný k léčbě některých forem nepravidelného srdečního rytmu),
 - amodiachin a chlorochin (používané k léčbě malárie a některých forem zánětů),
 - fluvastatin (používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu),
 - pioglitazon, repaglinid, tolbutamid a glipizid (používané k léčbě cukrovky),
 - paklitaxel (používaný k léčbě rakoviny),
 - torasemid (používaný ke zvýšení močení),
 - ibuprofen (používaný k léčbě horečky, bolesti a některých forem zánětů),

- losartan (používaný k léčbě vysokého krevního tlaku),
- celecoxib (používaný k léčbě některých forem zánětu),
- warfarin (používaný ke snížení srážlivosti krve), a
- fenytoin (používaný k léčbě epilepsie).
- zesílit Vaši reakci nebo reakci Vašeho dítěte na léky proti rakovině fluorouracil a vinkristin.
- způsobit nechtěný pokles krevního tlaku, pokud jste léčen(a) nebo pokud je Vaše dítě léčeno léky známými jako ACE inhibitory, které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku a dalších stavů.
- zvyšovat ospalost, pokud se používá zároveň s léky, které mohou způsobovat ospalost. Jedná se např. o léky na spaní, tzv. trankvilizéry, některé léky proti bolesti a léky k léčbě deprese.
- stříbrná sůl sulfadiazinu nebo jodovaný povidon v místě rány mohou snižovat účinnost tohoto léčivého přípravku.

Jestliže si nejste jistý(á) nebo jestliže si není Vaše dítě jisté, zda užívá(te) některý z výše zmiňovaných léků, zeptejte se svého lékaře dříve, než použije přípravek NexoBrid.

Těhotenství a kojení

Používání přípravku NexoBrid během těhotenství se nedoporučuje.

Jako bezpečnostní opatření má být kojení přerušeno po aplikaci přípravku NexoBrid na dobu alespoň 4 dnů.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před použitím tohoto přípravku.

3. Jak se přípravek NexoBrid používá

Přípravek NexoBrid je určen pouze pro použití specializovanými lékaři na popáleninových klinikách. Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník přípravek připraví přímo před použitím a aplikuje jej.

2 g prášku NexoBrid smíchaného s 20 g gelu se ve vrstvě silné 1,5 až 3 mm aplikuje na popáleninu v rozsahu 1 procenta tělesného povrchu dospělého pacienta.

Nechá se působit 4 hodiny a potom se odstraní. Druhá a následná aplikace se nedoporučuje.

- Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % celkového tělesného povrchu u dospělých a u dětí/dospívajících ve věku 4–18 let.
- U dětí ve věku 0–3 roky se tento přípravek nesmí aplikovat na více než 10 % celkového tělesného povrchu.

Pokyny k přípravě gelu NexoBrid jsou uvedeny na konci této příbalové informace v části určené pro zdravotnické pracovníky.

Před aplikací na popálenou ránu se prášek NexoBrid smíchá s gelem. Musí se použít do 15 minut po smíchání.

- Přípravek NexoBrid se nanáší na čistou ránu, po odstranění puchýřů, oblast rány musí být zvlhčená.
- Před aplikací přípravku NexoBrid se z rány odstraní jiné použité léčivé přípravky (jako například stříbrná sůl sulfadiazinu nebo jodovaný povidon).
- Před aplikací přípravku NexoBrid se aplikuje obvaz namočený v antibakteriálním roztoku na dobu 2 hodin.
- Nejméně 15 minut před aplikací přípravku NexoBrid a před jeho odstraněním bude Vám nebo Vašemu dítěti podán vhodný lék proti bolesti.

- Po odstranění přípravku NexoBrid a odstranění odumřelé tkáně z rány bude aplikován obvaz namočený v antibakteriálním roztoku na další 2 hodiny.
- Injekční lahvička s práškem, lahvička s gelem a připravený smíchaný gel jsou určeny pouze pro jednorázové použití.

Jestliže bylo použito více přípravku NexoBrid

Jestliže bylo použito příliš velké množství gelu NexoBrid na popáleninovou ránu, přebytek gelu se může otřít.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se objevit alergické reakce na přípravek NexoBrid a způsobit například dýchací obtíže, otok kůže, kopřivku, zarudnutí kůže, nízký krevní tlak, rychlou srdeční frekvenci a pocit na zvracení, zvracení či žaludeční křeče, nebo kombinaci těchto účinků. Jestliže Vy nebo Vaše dítě zaznamenáte kteroukoli z uvedených známek nebo příznaků, ihned informujte svého lékaře nebo poskytovatele péče.

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- horečka

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- bolest v ošetřované oblasti popáleninové rány (i když jsou podány léky proti bolesti nebo tišící bolest způsobenou odstraněním popálené tkáně)
- infekce popáleninové rány, včetně infekce kůže v okolí rány (celulitida)
- komplikace v ráně, mimo jiné prohloubení rány, otevření rány, vysušení a rozklad rány, selhání správného hojení kožních štěpů (transplantátů)
- vyrážka nebo zarudnutí v oblasti kolem popáleninové rány
- nezávažné alergické reakce jako vyrážka
- zrychlená srdeční činnost
- svědění v oblasti popálené plochy. Svědění popálené plochy je velmi častým projevem normálního procesu hojení popáleniny.

Méně časté

- modřina v oblasti rány.

Četnost není známa (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- závažné alergické reakce včetně anafylaxe

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek NexoBrid uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky, lahvičky a krabičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a přepravujte v chladu (2 °C – 8 °C).

Přípravek NexoBrid se musí uchovávat ve svislé poloze, aby gel zůstal u dna lahvičky, a v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.

Po smíchání prášku a gelu se musí přípravek NexoBrid použít během 15 minut.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NexoBrid obsahuje

- Léčivou látkou (v prášku v injekční lahvičce) je koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem: jedna injekční lahvička obsahuje 2 g, po smíchání odpovídá 0,09 g/g koncentrátu proteolytických enzymů obohacených bromelainem.
- Dalšími složkami jsou:
 - o prášek: síran amonný a ledová kyselina octová
 - o gel: karbomer 980, hydrogenufosforečnan sodný, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek NexoBrid vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek se dodává jako prášek a gel pro přípravu gelu (prášek v injekční lahvičce (2 g) a gel v lahvičce (20 g)), velikost balení je 1 balení obsahující jednu injekční lahvičku s práškem a 1 lahvičku s gelem.

Prášek je téměř bílý až světle žlutohnědý a gel je čirý a bezbarvý.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podání

Z mikrobiologického hlediska, a protože enzymatická aktivita se po smíchání progresivně snižuje, musí být rekonstituovaný přípravek použit ihned po přípravě (během 15 minut).

Přípravek NexoBrid se nanáší na čistou, zvlhčenou rannou plochu bez keratinu (po odstranění puchýřů).

Před aplikací přípravku NexoBrid se z rány musí odstranit lokálně použité léčivé přípravky (jako například stříbrná sůl sulfadiazinu nebo jodovaný povidon) a rána se musí vyčistit.

Příprava pacienta a oblasti rány

- Přípravkem NexoBrid lze léčit celkovou poraněnou plochu do 15 % TBSA u dospělých a dětí/dospívajících ve věku >3 roky; do 10 % TBSA u dětí ve věku 0–3 roky.
- Enzymatický débridement je bolestivý zákrok a vyžaduje odpovídající analgezii a/nebo anestezii. Stejně jako v případě rozsáhlé výměny krytí se musí podávat odpovídající analgetická léčba, která má být zahájena nejpozději 15 minut před aplikací přípravku NexoBrid.
- Rána se musí pečlivě vyčistit a musí se z ní odstranit vrchní keratinová vrstva nebo puchýře, jelikož keratin izoluje escharu od přímého kontaktu s přípravkem NexoBrid a zabraňuje odstranění eschary přípravkem NexoBrid.
- Na dobrou 2 hodin se musí aplikovat krytí napuštěné v antibakteriálním roztoku.
- Před nanesením přípravku NexoBrid se musí odstranit všechny lokálně aplikované antibakteriální léčivé přípravky. Zbytky antibakteriálních léčivých přípravků mohou omezovat aktivitu přípravku NexoBrid a snižovat tak jeho účinnost.
- Okolí oblasti, ze které chcete odstranit escharu, je nutné ohraničit adhezivní bariérou ze sterilní parafinové masti nanesené několik centimetrů vně léčené oblasti (za použití dávkovače). Parafinová vrstva nesmí přijít do kontaktu s oblastí, kterou je třeba ošetřit, aby nedošlo k překrytí eschary, což by zabránilo přímému kontaktu eschary s přípravkem NexoBrid.
- Aby se zabránilo podráždění odřeně kůže nechtěným kontaktem s přípravkem NexoBrid a možnému krvácení z lůžka rány, je nezbytné chránit akutní oblasti rány, jako jsou například lacerace nebo incize provedené při escharotomii, vrstvou sterilní lipofilní masti nebo mastným krytím (například gázou napuštěnou vazelínou). Tento léčivý přípravek se musí v oblastech s křečovými žilami používat s opatrností, aby se zabránilo erozi žilní stěny a riziku krvácení.
- Na popáleninu se musí nastříkat sterilní izotonický roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Během aplikace musí rána zůstat vlhká.

Příprava gelu NexoBrid (smíchání prášku s gelem)

- Prášek a gel NexoBrid jsou sterilní. Při mísení prášku a gelu NexoBrid se musí používat aseptická technika. Nesmí dojít ke vdechnutí prášku. Je nezbytné používat rukavice, ochranný oděv, ochranné brýle a chirurgickou roušku.
- Injekční lahvička s práškem NexoBrid se musí otevřít opatrným odtrhnutím hliníkového víčka, a odstraněním pryžové zátky.
- Při otvírání lahvičky s gelem se přesvědčte, zda kroužek garantující neporušenost obalu ji odděluje od víčka lahvičky. Jestliže byl před otevřením kroužek garantující neporušenost obalu již od víčka oddělen, lahvička s gelem se musí zlikvidovat a musí se použít nová lahvička s gelem.

- Prášek NexoBrid se přenese do odpovídající lahvičky s gelem.
- Prášek a gel NexoBrid se musí důkladně smíchat, až se získá jednolitá, světle žlutohnědá až světle hnědá směs. Smíchání prášku s gelem NexoBrid trvá obvykle 1 až 2 minuty.
- Gel NexoBrid se musí připravovat přímo u pacientova lůžka.

Aplikace přípravku NexoBrid

- Oblast, jež má být ošetřena, je třeba navlhčit sterilním fyziologickým roztokem, jenž se má nastříkat na plochu ohraničenou bariérou adhezivní lipofilní masti.
- Do 15 minut od smíchání se přípravek NexoBrid musí aplikovat lokálně na popáleninu, a to v tloušťce 1,5 až 3 milimetry.
- Rána se potom musí překrýt sterilním okluzivním filmem, který přilne k materiálu sterilní adhezivní bariéry aplikované podle pokynů výše (viz část *Příprava pacienta a oblasti rány*). Přípravek NexoBrid musí vyplnit celé okluzivní krytí, zvláštní pozornost se musí věnovat tomu, aby pod okluzivní krytí nevnikl vzduch. Jemný tlak okluzivního krytí v oblasti kontaktu s adhezivní bariérou zajistí dobrou přilnavost mezi okluzivním filmem a sterilní adhezivní bariérou a dosáhne kompletního udržení přípravku NexoBrid v ošetřované oblasti.
- Zakrytá rána se musí volně překrýt silnou vrstvou načechraného krytí, které se připevní obvazem.
- Krytí musí zůstat na místě po dobu 4 hodin.

Odstranění přípravku NexoBrid

- Odstranění přípravku NexoBrid je bolestivý zákrok a vyžaduje odpovídající analgezií a/nebo anestezii. Minimálně 15 minut před aplikací přípravku NexoBrid je nutné podat vhodné analgetické léčivé přípravky.
- Po 4 hodinách léčby přípravkem NexoBrid se musí okluzivní obvaz odstranit za sterilních podmínek.
- Adhezivní bariéra se musí odstranit za použití sterilního nástroje s tupou hranou (např. ústní špachtle).
- Rozpuštěná eschara se musí z rány odstranit setřením pomocí sterilního nástroje s tupou hranou.
- Rána se musí pečlivě otřít nejprve velkou sterilní suchou gázou nebo ubrouskem a poté sterilní gázou nebo ubrouskem namočeným ve sterilním izotonickém roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ošetřená oblast se musí třít, dokud se neobjeví růžový povrch s krvavými tečkami nebo bělavá tkáň. Tření neodstraní přilnutou nerozpuštěnou escharu v oblastech, kde eschara stále zůstává.
- Na dobu dalších 2 hodin se musí aplikovat krytí namočené v antibakteriálním roztoku.

Péče o ránu po débridementu

- Očištěná oblast se musí okamžitě překrýt dočasnými nebo trvalými kožními náhradami nebo krytím, aby se zabránilo vysychání a/nebo tvorbě pseudo-eschar a/nebo infekci.
- Dříve než se na čerstvě enzymaticky očištěnou oblast aplikuje trvalé kožní krytí nebo dočasná kožní náhrada, je nutné aplikovat vlhké krytí, které se nechá na ráně zaschnout (wet-to-dry dressing).
- Před aplikací transplantátu nebo primárního krytí je třeba spodinu rány pečlivě očistit a oživit, např. okartáčováním nebo oškrábáním, aby mohlo krytí přilnout.
- Na oblasti s popáleninami III. stupně a s hlubokými popáleninami se musí aplikovat autotransplantát co nejdříve po débridementu přípravkem NexoBrid. Přiložení trvalého kožního krytí (např. autotransplantátu) je třeba pečlivě zvážit také u popálenin stupně IIb brzy po provedení débridementu přípravkem NexoBrid.

Doporučení pro bezpečné zacházení

Injekční lahvička přípravku NexoBrid, gel nebo rekonstituovaný gel se smí používat vždy pouze pro jednoho pacienta.

Byly hlášeny případy pracovní expozice bromelainu mající za následek senzitivizaci. Senzitivizace se pravděpodobně objevuje z důvodu inhalování bromelainového prášku. Alergické reakce na bromelain

zahrnují anafylaktické reakce a jiné časné reakce s projevy jako je bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce. Při mísení prášku a gelu přípravku NexoBrid je nezbytné odpovídající zacházení, včetně používání rukavic, ochranného oděvu, ochranných brýlí a chirurgické roušky. Nesmí dojít ke vdechnutí prášku.

Chraňte oči před neúmyslnou expozicí. V případě zasažení očí vyplachujte zasažené oči velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut. V případě zasažení kůže opláchněte přípravek NexoBrid vodou.

Likvidace

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

NexoBrid 5 g prášek a gel pro přípravu gelu koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek NexoBrid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, před použitím přípravku NexoBrid
3. Jak se přípravek NexoBrid používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se přípravek NexoBrid uchovává
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek NexoBrid a k čemu se používá

Co je přípravek NexoBrid

Přípravek NexoBrid obsahuje směs enzymů nazývanou „koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem“, která se připravuje z extraktu ze stonku rostliny ananasu.

K čemu se přípravek NexoBrid používá

Přípravek NexoBrid se používá u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových skupin k odstranění popálené tkáně z hlubokých nebo částečně hlubokých popálenin kůže.

Použití přípravku NexoBrid může snížit potřebu nebo rozsah chirurgického odstranění popálené tkáně a/nebo transplantace kůže.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, před použitím přípravku NexoBrid používat

Přípravek NexoBrid se nesmí používat:

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na bromelain
- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na ananas
- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na papáju/papain
- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na kteroukoli další složku tohoto prášku nebo gelu (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku NexoBrid se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže

- Vy nebo Vaše dítě máte srdeční onemocnění;
- Vy nebo Vaše dítě máte cukrovku (diabetes);
- Vy nebo Vaše dítě máte aktivní peptický vřed žaludku;
- Vy nebo Vaše dítě máte cévní onemocnění (s uzavřením cévy neboli cévní okluzí);
- Vy nebo Vaše dítě máte křečové žíly v oblasti blízko popáleniny;
- Vy nebo Vaše dítě máte v těle implantát, kardiostimulátor nebo cévní zkrat (tzv. „shunt“);
- Vy nebo Vaše dítě máte potíže s krvácením nebo Vy nebo Vaše dítě užíváte léky na ředění krve;
- do rány/ran se Vám nebo Vašemu dítěti dostala chemická látka nebo jiné nebezpečné látky;
- Vy nebo Vaše dítě máte plicní onemocnění;

- jsou Vaše plíce nebo plíce Vašeho dítěte poškozené nebo mohou být poškozené vdechováním kouře;

- Vy nebo Vaše dítě jste alergičtí na latex, včelí bodnutí nebo pyly olivovníku. Pokud ano, můžete mít Vy nebo Vaše dítě alergické reakce i po ošetření přípravkem NexoBrid.

Alergické reakce mohou například způsobit: dýchací obtíže, otok kůže, kopřivku, další kožní reakce, zarudnutí kůže, nízký krevní tlak, rychlou srdeční frekvenci a nepříjemné pocity v oblasti břicha, nebo kombinaci těchto účinků. Jestliže zaznamenáte Vy nebo Vaše dítě kteroukoli z uvedených známek nebo příznaků, ihned informujte svého lékaře nebo poskytovatele péče.

Alergické reakce mohou být závažné povahy a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

V případě zasažení kůže, opláchněte přípravek NexoBrid vodou. Tím snížíte pravděpodobnost alergické reakce na přípravek NexoBrid.

Použití přípravku NexoBrid k odstranění popálené tkáně může mít za následek horečku, zanícení rány nebo infekci rány a případně i celkovou infekci. Pravděpodobně budete Vy nebo Vaše dítě pravidelně sledováni ohledně těchto stavů a mohou Vám být podávány léčivé přípravky k prevenci nebo léčbě infekcí.

Přípravek NexoBrid může snižovat schopnost srážení krve, což má za následek zvýšené riziko krvácení. Přípravek NexoBrid se musí používat s opatrností, pokud se Vy nebo Vaše dítě léčíte léky, které snižují schopnost srážení krve (takzvané „léky na ředění krve“), nebo pokud máte Vy nebo Vaše dítě sklon ke krvácení, žaludeční vřed, otravu krve nebo jiné onemocnění, které by Vám nebo Vašemu dítěti mohlo způsobit krvácení. Po ošetření přípravkem NexoBrid může lékař kontrolovat hladinu srážlivosti krve.

Zamezte přímému kontaktu přípravku NexoBrid s očima. Pokud se přípravek NexoBrid dostane do očí, vyplachujte je velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut.

Aby se zamezilo problémům při hojení ran, ošetřené popáleniny se co nejdříve zakryjí dočasnými nebo trvalými kožními náhradami nebo obvazem.

Přípravek NexoBrid se nesmí používat u chemických popálenin, popálenin elektrickým proudem, popálenin chodidel u pacientů s cukrovkou a pacientů s okluzivním cévním onemocněním, u kontaminovaných popálenin a popálenin, kde by přípravek NexoBrid mohl přijít do kontaktu s cizími materiály (jako jsou například implantáty, kardiostimulátory a cévní zkratky „shuntů“) nebo s velkými cévami, očima či jinými důležitými částmi těla.

Další léčivé přípravky a přípravek NexoBrid

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době Vy nebo Vaše dítě užívali nebo které možná budete užívat.

Váš lékař bude opatrný a bude sledovat známky sníženého srážení krve nebo krvácení, pokud Vám nebo Vašemu dítěti bude předepisovat jiné léčivé přípravky, které mají vliv na srážení krve, protože přípravek NexoBrid může snižovat srážlivost krve.

Přípravek NexoBrid může:

- zvyšovat účinek některých léků, které se inaktivují působením jaterního enzymu zvaného CYP2C8 a CYP2C9. To je způsobeno tím, že přípravek NexoBrid se může vstřebávat z popáleniny do krevního řečiště. Příklady takových léků jsou:
 - amiodaron (používaný k léčbě některých forem nepravidelného srdečního rytmu),
 - amodiachin a chlorochin (používané k léčbě malárie a některých forem zánětů),
 - fluvastatin (používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu),
 - pioglitazon, repaglinid tolbutamid a glipizid (používané k léčbě cukrovky),
 - paklitaxel (používaný k léčbě rakoviny),
 - torasemid (používaný ke zvýšení močení),
 - ibuprofen (používaný k léčbě horečky, bolesti a některých forem zánětů),
 - losartan (používaný k léčbě vysokého krevního tlaku),
 - celecoxib (používaný k léčbě některých forem zánětů),

- warfarin (používaný ke snížení srážlivosti krve), a
- fenytoin (používaný k léčbě epilepsie).
- zesílit Vaši reakci nebo reakci Vašeho dítěte na léky proti rakovině fluorouracil a vinkristin.
- způsobit nechtěný pokles krevního tlaku, pokud jste léčen(a) nebo pokud je Vaše dítě léčeno léky známými jako ACE inhibitory, které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku a dalších stavů.
- zvyšovat ospalost, pokud se používá zároveň s léky, které mohou způsobovat ospalost. Jedná se např. o léky na spaní, tzv. trankvilizéry, některé léky proti bolesti a léky k léčbě deprese.
- stříbrná sůl sulfadiazinu nebo jodovaný povidon v místě rány mohou snižovat účinnost tohoto léčivého přípravku.

Jestliže si nejste jistý(á) nebo jestliže si není Vaše dítě jisté, zda užívá(te) některý z výše zmiňovaných léků, zeptejte se svého lékaře, dříve, než použijete přípravek NexoBrid.

Těhotenství a kojení

Používání přípravku NexoBrid během těhotenství se nedoporučuje.

Jako bezpečnostní opatření má být kojení přerušeno po aplikaci přípravku NexoBrid na dobu alespoň 4 dnů.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před použitím tohoto přípravku.

3. Jak se přípravek NexoBrid používá

Přípravek NexoBrid je určen pouze pro použití specializovanými lékaři na popáleninových klinikách. Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník přípravek připraví přímo před použitím a aplikuje jej.

5 g prášku NexoBrid smíchaného s 50 g gelu se ve vrstvě silné 1,5 až 3 mm aplikuje na popáleninu v rozsahu 2,5 procenta tělesného povrchu dospělého pacienta.

Nechá se působit 4 hodiny a potom se odstraní. Druhá a následná aplikace se nedoporučuje.

- Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % celkového tělesného povrchu u dospělých a u dětí/dospívajících ve věku 4–18 let.
- U dětí ve věku 0–3 roky se tento přípravek nesmí aplikovat na více než 10 % celkového tělesného povrchu.

Pokyny k přípravě gelu NexoBrid jsou uvedeny na konci této příbalové informace v části určené pro zdravotnické pracovníky.

Před aplikací na popálenou ránu se prášek NexoBrid smíchá s gelem. Musí se použít do 15 minut po smíchání.

- Přípravek NexoBrid se nanáší na čistou ránu, po odstranění puchýřů, oblast rány musí být zvlhčená.
- Před aplikací přípravku NexoBrid se z rány odstraní jiné použité léčivé přípravky (jako například stříbrná sůl sulfadiazinu nebo jodovaný povidon).
- Před aplikací přípravku NexoBrid se aplikuje obvaz namočený v antibakteriálním roztoku na dobu 2 hodin.
- Nejméně 15 minut před aplikací přípravku NexoBrid a před jeho odstraněním bude Vám nebo Vašemu dítěti podán vhodný lék proti bolesti.

- Po odstranění přípravku NexoBrid a odstranění odumřelé tkáně z rány bude aplikován obvaz namočený v antibakteriálním roztoku na další 2 hodiny.
- Injekční lahvička s práškem, lahvička s gelem a připravený gel jsou určeny pouze pro jedno rázové použití.

Jestliže bylo použito více přípravku NexoBrid

Jestliže bylo použito příliš velké množství gelu NexoBrid na popáleninovou ránu, přebytek gelu se může otřít.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se objevit alergické reakce na přípravek NexoBrid a způsobit například dýchací obtíže, otok kůže, kopřivku, zarudnutí kůže, nízký krevní tlak, rychlou srdeční frekvenci a pocit na zvracení, zvracení či žaludeční křeče, nebo kombinaci těchto účinků. Jestliže Vy nebo Vaše dítě zaznamenáte kteroukoli z uvedených známek nebo příznaků, ihned informujte svého lékaře nebo poskytovatele péče.

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- horečka

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- bolest v ošetřované oblasti popáleninové rány (i když jsou podány léky proti bolesti nebo tišící bolest způsobenou odstraněním popálené tkáně)
- infekce popáleninové rány, včetně infekce kůže v okolí rány (celulitida)
- komplikace v ráně, mimo jiné prohloubení rány, otevření rány, vysušení a rozklad rány, selhání správného hojení kožních štěpů (transplantátů)
- vyrážka nebo zarudnutí v oblasti kolem popáleninové rány
- nezávažné alergické reakce jako vyrážka
- zrychlená srdeční činnost
- svědění v oblasti popálené plochy. Svědění popálené plochy je velmi častým projevem normálního procesu hojení popáleniny.

Méně časté

- modřina v oblasti rány.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- závažné alergické reakce včetně anafylaxe

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek NexoBrid uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky, lahvičky a krabičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a přepravujte v chladu (2 °C – 8 °C).

Přípravek NexoBrid se musí uchovávat ve svislé poloze, aby gel zůstal u dna lahvičky, a v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.

Po smíchání prášku a gelu se musí přípravek NexoBrid použít během 15 minut.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NexoBrid obsahuje

- Léčivou látkou (v prášku v injekční lahvičce) je koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem: jedna injekční lahvička obsahuje 5 g, po smíchání odpovídá 0,09 g/g koncentrátu proteolytických enzymů obohacených bromelainem.
- Dalšími složkami jsou:
 - o prášek: síran amonný a ledová kyselina octová
 - o gel: karbomer 980, hydrogenfosforečnan sodný, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek NexoBrid vypadá a co obsahuje toto balení

NexoBrid se dodává jako prášek a gel pro přípravu gelu (prášek v injekční lahvičce (5 g) a gel v lahvičce (50 g)), velikost balení je 1 balení obsahující jednu injekční lahvičku s práškem a 1 lahvičku s gelem.

Prášek je téměř bílý až světle žlutohnědý a gel je čirý a bezbarvý.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podání

Z mikrobiologického hlediska, a protože enzymatická aktivita se po smíchání progresivně snižuje, musí být rekonstituovaný přípravek použit ihned po přípravě (během 15 minut).

Přípravek NexoBrid se nanáší na čistou, zvlhčenou rannou plochu bez keratinu (po odstranění puchýřů).

Před aplikací přípravku NexoBrid se z rány musí odstranit lokálně použité léčivé přípravky (jako například stříbrná sůl sulfadiazinu nebo jodovaný povidon) a rána se musí vyčistit.

Příprava pacienta a oblasti rány

- Přípravkem NexoBrid lze léčit celkovou poraněnou plochu do 15 % TBSA u dospělých a dětí/dospívajících ve věku >3 roky; do 10 % TBSA u dětí ve věku 0–3 roky.
- Enzymatický débridement je bolestivý zákrok a vyžaduje odpovídající analgezií a/nebo anestezii. Stejně jako v případě rozsáhlé výměny krytí se musí podávat odpovídající analgetická léčba, která má být zahájena nejpozději 15 minut před aplikací přípravku NexoBrid.
- Rána se musí pečlivě vyčistit a musí se z ní odstranit vrchní keratinová vrstva nebo puchýře, jelikož keratin izoluje escharu od přímého kontaktu s přípravkem NexoBrid a zabraňuje odstranění eschary přípravkem NexoBrid.
- Na dobu 2 hodin se musí aplikovat krytí napuštěné v antibakteriálním roztoku.
- Před nanesením přípravku NexoBrid se musí odstranit všechny lokálně aplikované antibakteriální léčivé přípravky. Zbytky antibakteriálních léčivých přípravků mohou omezovat aktivitu přípravku NexoBrid, a snižovat tak jeho účinnost.
- Okolí oblasti, ze které chcete odstranit escharu, je nutné ohraničit adhezivní bariérou ze sterilní parafínové masti nanesené několik centimetrů vně léčené oblasti (za použití dávkovače). Parafínová vrstva nesmí přijít do kontaktu s oblastí, kterou je třeba ošetřit, aby nedošlo k překrytí eschary, což by zabránilo přímému kontaktu eschary s přípravkem NexoBrid. Aby se zabránilo podráždění odřené kůže nechtěným kontaktem s přípravkem NexoBrid a možnému krvácení z lůžka rány, je nezbytné chránit akutní oblasti rány, jako jsou například lacerace nebo incize provedené při escharotomii, vrstvou sterilní lipofilní masti nebo mastným krytím (například gázou napuštěnou vazelínou). Tento léčivý přípravek se musí v oblastech s křečovými žilami používat s opatrností, aby se zabránilo erozi žilní stěny a riziku krvácení.
- Na popáleninu se musí nastříkat sterilní izotonický roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Během aplikace musí rána zůstat vlhká.

Příprava gelu NexoBrid (smíchání prášku s gelem)

- Prášek a gel NexoBrid jsou sterilní. Při mísení prášku a gelu NexoBrid se musí používat aseptická technika. Nesmí dojít ke vdechnutí prášku. Je nezbytné používat rukavice, ochranný oděv, ochranné brýle a chirurgickou roušku.
- Injekční lahvička s práškem NexoBrid se musí otevřít opatrným odtrhnutím hliníkového víčka, a odstraněním pryžové zátky.
- Při otvírání lahvičky s gelem se přesvědčte, zda kroužek garantující neporušenost obalu ji odděluje od víčka lahvičky. Jestliže byl před otevřením kroužek garantující neporušenost obalu již od víčka oddělen, lahvička s gelem se musí zlikvidovat a musí se použít nová lahvička s gelem.
- Prášek NexoBrid se přenese do odpovídající lahvičky s gelem.
- Prášek a gel NexoBrid se musí důkladně smíchat, až se získá jednolitá, světle žlutohnědá až světle hnědá směs. Smíchání prášku s gelem NexoBrid trvá obvykle 1 až 2 minuty.
- Gel NexoBrid se musí připravovat přímo u pacientova lůžka.

Aplikace přípravku NexoBrid

- Oblast, jež má být ošetřena, je třeba navlhčit sterilním fyziologickým roztokem, jenž se má nastříkat na plochu ohraničenou bariérou adhezivní lipofilní masti.
- Do 15 minut od smíchání se přípravek NexoBrid musí aplikovat lokálně na popáleninu, a to v tloušťce 1,5 až 3 milimetry.
- Rána se potom musí překrýt sterilním okluzivním filmem, který přilne k materiálu sterilní adhezivní bariéry aplikované podle pokynů výše (viz část *Příprava pacienta a oblasti rány*). Přípravek NexoBrid musí vyplnit celé okluzivní krytí, zvláštní pozornost se musí věnovat tomu, aby pod okluzivní krytí nevnikl vzduch.
- Jemný tlak okluzivního krytí v oblasti kontaktu s adhezivní bariérou zajistí dobrou přilnavost mezi okluzivním filmem a sterilní adhezivní bariérou a dosáhne kompletního udržení přípravku NexoBrid v ošetřované oblasti.
-
- Zakrytá rána se musí volně překrýt silnou vrstvou načechraného krytí, které se připevní obvazem.
- Krytí musí zůstat na místě po dobu 4 hodin.

Odstranění přípravku NexoBrid

- Odstranění přípravku NexoBrid je bolestivý zákrok a vyžaduje odpovídající analgezii a/nebo anestezii. Minimálně 15 minut před aplikací přípravku NexoBrid je nutné podat vhodné analgetické léčivé přípravky.
- Po 4 hodinách léčby přípravkem NexoBrid se musí okluzivní obvaz odstranit za sterilních podmínek.
- Adhezivní bariéra se musí odstranit za použití sterilního nástroje s tupou hranou (např. ústní špachtle).
- Rozpuštěná eschara se musí z rány odstranit setřením pomocí sterilního nástroje s tupou hranou.
- Rána se musí pečlivě otřít nejprve velkou sterilní suchou gázou nebo ubrouskem a poté sterilní gázou nebo ubrouskem namočeným ve sterilním izotonickém roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ošetřená oblast se musí třít, dokud se neobjeví růžový povrch s krvavými tečkami nebo bělavá tkáň. Tření neodstraní přilnutou nerozpuštěnou escharu v oblastech, kde eschara stále zůstává.
- Na dobu dalších 2 hodin se musí aplikovat krytí namočené v antibakteriálním roztoku.

Péče o ránu po débridementu

- Očištěná oblast se musí okamžitě překrýt dočasnými nebo trvalými kožními náhradami nebo krytím, aby se zabránilo vysychání a/nebo tvorbě pseudo-eschar a/nebo infekce.
- Dříve než se na čerstvě enzymaticky očištěnou oblast aplikuje trvalé kožní krytí nebo dočasná kožní náhrada, je nutné aplikovat vlhké krytí, které se nechá na ráně zaschnout (wet-to-dry dressing).
- Před aplikací transplantátu nebo primárního krytí je třeba spodinu rány pečlivě očistit a oživit, např. okartáčováním nebo oškrábáním, aby mohlo krytí přilnout.
- Na oblasti s popáleninami III. stupně a s hlubokými popáleninami se musí aplikovat autotransplantát co nejdříve po débridementu přípravkem NexoBrid. Přiložení trvalého kožního krytí (např. autotransplantátu) je třeba pečlivě zvážit také u popálenin stupně IIb brzy po provedení débridementu přípravkem NexoBrid.

Doporučení pro bezpečné zacházení

Injekční lahvička přípravku NexoBrid, gel nebo rekonstituovaný gel se smí používat vždy pouze pro jednoho pacienta.

Byly hlášeny případy pracovní expozice bromelainu mající za následek senzitivizaci. Senzitivizace se pravděpodobně objevuje z důvodu inhalování bromelainového prášku. Alergické reakce na bromelain zahrnují anafylaktické reakce a jiné časně reakce s projevy jako je bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce. Při mísení prášku a gelu přípravku NexoBrid je

nezbytné odpovídající zacházení, včetně používání rukavic, ochranného oděvu, ochranných brýlí a chirurgické roušky. Nesmí dojít ke vdechnutí prášku.

Chraňte oči před neúmyslnou expozicí. V případě zasažení očí, vyplachujte zasažené oči velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut. V případě zasažení kůže, opláchněte přípravek NexoBrid vodou.

Likvidace

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.