

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NexoBrid 2 g prášek a gel pro přípravu gelu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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).

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 k odstranění eschary (popáleninového příškvaru) u dospělých s termickými popáleninami stupně IIb (deep partial-thickness burn) a III (full-thickness burn).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek NexoBrid mají aplikovat pouze kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci ve specializovaných popáleninových centrech.

Dávkování

2 g prášku NexoBrid ve 20 g gelu se aplikují na popálenou plochu o rozsahu 100 cm².

Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % celkového tělesného povrchu (*Total Body Surface Area*, TBSA) (viz také bod 4.4 Koagulopatie).

Přípravek NexoBrid se musí ponechat v kontaktu s popáleninou po dobu 4 hodin. K dispozici jsou velmi omezené informace o použití přípravku NexoBrid na oblastí, kde eschara po první aplikaci zůstává.

Druhá a následná aplikace se nedoporučuje.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

K dispozici nejsou informace o použití přípravku NexoBrid u pacientů s poruchou funkce ledvin. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Porucha funkce jater

K dispozici nejsou informace o použití přípravku NexoBrid u pacientů s poruchou funkce jater. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Starší pacienti

Zkušenosti s přípravkem NexoBrid u starších pacientů (> 65 let) jsou omezené. Hodnocení přínosů/rizik musí zahrnovat zvážení vyšší četnosti souběžných nemocí nebo léčby dalšími léčivými přípravky u starších pacientů. Není vyžadována úprava dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku NexoBrid u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Přípravek NexoBrid není indikován pro použití u pacientů ve věku do 18 let.

Způsob podání

Kožní podání.

Prášek se před použitím musí smíchat s gelem a vytvořit jednolitý gel.

Přípravek NexoBrid se nanáší na čistou, vlhkou 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.

Návod na přípravu gelu NexoBrid viz bod 6.6.

Příprava pacienta a oblasti rány

Přípravkem NexoBrid lze léčit celkovou poraněnou plochu do 15 % TBSA (viz také bod 4.4 Koagulopatie).

- 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 by mohly interferovat s aktivitou 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 v přímém kontaktu s přípravkem NexoBrid. Aby se zabránilo podráždění odřeného kůže nechtěným kontaktem s přípravkem NexoBrid a možnému krvácení z lůžka rány, je nezbytné chránit akutní oblasti rány, jako jsou například lacerace nebo odstranění 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 zůstat rána vlhká.

Aplikace přípravku NexoBrid

- Do 15 minut od smíchání se přípravek NexoBrid 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*). Přípravek NexoBrid musí vyplnit celé okluzivní krytí, zvláštní pozornost se musí věnovat tomu, aby pod okluzivní krytí nevnikl vzduch. V oblasti kontaktu s adhezivní bariérou jemně zatlačte

na okluzivní krytí, abyste zajistili dobrou přilnavost mezi adhezivní bariérou a okluzivním filmem a aby ošetřovaná oblast byla tak zcela chráněna přípravkem NexoBrid.

- 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

- 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 napuštěné antibakteriálním roztokem.

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-eschary 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.
Viz bod 4.4.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na ananas nebo 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

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

Použití přípravku NexoBrid se nedoporučuje u následujících typů ran:

- penetrující popáleniny, kde jsou nebo během débridementu mohou být obnaženy 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.

Použití u pacientů s kardiopulmonálním a pulmonálním onemocněním

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

Při používání přípravku NexoBrid se musí dodržovat obecné principy správné péče o popáleniny. Jejich součástí je správné krytí exponovaných tkání.

Použití u popálenin, kde jsou omezené nebo žádné zkušenosti

Nejsou k dispozici zkušenosti s použitím přípravku NexoBrid:

- u popálenin perinea a genitálu,
- u popálenin elektrickým proudem.

Omezené informace o použití přípravku NexoBrid jsou u popálenin v obličejové oblasti.

U těchto pacientů se musí přípravek NexoBrid používat s opatrností. Při léčbě popálenin v obličejové oblasti je třeba pečlivě chránit oči pomocí adhezivní bariéry ochrannou vazelínou

Omezené farmakokinetické informace jsou k dispozici u pacientů s TBSA větší než 15 %.

Z bezpečnostních důvodů (viz také bod 4.4, Koagulopatie) se přípravek NexoBrid nesmí aplikovat na více než 15 % z celkového tělesného povrchu (*Total Body Surface Area*, TBSA).

Prevence ranných komplikací

Ve studiích s přípravkem NexoBrid se rány s viditelnými dermálními zbytky nechaly spontánně epitelizovat. V několika případech nedošlo k adekvátnímu hojení rány a později bylo potřeba přiložit autotransplantát, následkem čeho se výrazně opozdilo uzavření rány, což je spojeno se zvýšeným rizikem komplikací v souvislosti s ránou. Z tohoto důvodu se na oblasti s popáleninami III. stupně a s hlubokými popáleninami musí aplikovat autotransplantát co nejdříve po débridementu přípravkem NexoBrid (výsledky studie viz bod 5.1). Přiložení trvalého kožního krytí (např. autotransplantátu) je třeba pečlivě zvážit také u popálenin stupně IIb brzy po provedení débridementu přípravkem NexoBrid. Viz také bod 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-eschay a/nebo infekce. Když se na čerstvě enzymaticky očištěnou kožní plochu aplikuje permanentní kožní krytí (např. autotransplantát) nebo dočasná kožní náhrada (např. allotransplantát), je třeba pečlivě očistit a oživit spodinu rány, např. okartáčováním nebo oškrábáním, aby mohlo krytí přilnout.

Ochrana očí

Zamezte přímému kontaktu s očima. Jestliže je zde riziko kontaktu s očima, chraňte oči pacienta oční mastí.

Pokud dojde k zasažení očí, vyplachujte zasažené oči velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut.

Hypersenzitivní reakce, expozice kůže

U pacientů, u nichž byl prováděn débridement přípravkem NexoBrid, byly hlášeny případy závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe (projevující se jako vyrážka, erytém, hypotenze, tachykardie). V literatuře jsou uvedeny případy alergických reakcí na bromelainy (zahrnují anafylaktické reakce a jiné časně reakce s projevy jako například bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce). Dále byly pozorovány 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.

Riziko vzniku senzitivace v souvislosti s přípravkem NexoBrid (proteinovým přípravkem) je třeba vzít v úvahu při opakovaném vystavení pacientů účinkům přípravků s obsahem bromelainu kdykoli později. Použití přípravku NexoBrid u následných popálenin se nedoporučuje.

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

Zkřížená senzitivita

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

Koagulopatie

Není známo, zda přípravek NexoBrid má klinicky významný vliv na hemostázu.

Jako možné účinky po perorálním podání bromelainu byly v literatuře hlášeny zrychlený srdeční tep (včetně tachykardie), 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 bromelainy mohl podporovat také fibrinolýzu. Během klinického vývoje přípravku NexoBrid se nevyskytly žádné známky zvýšené tendence ke krvácení nebo krvácení v místě debridementu.

Přípravek NexoBrid se musí používat s opatrností u pacientů s poruchami koagulace, 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.

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 přípravkem NexoBrid 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 profylaxi (např. průjem).
- známky lokální nebo systémové alergické reakce.
- možné vlivy na hemostázu (viz výše).

Odstranění lokálně aplikovaných antibakteriálních léčivých přípravků před aplikací přípravku NexoBrid

Před aplikací přípravku NexoBrid se musí odstranit všechny lokálně aplikované antibakteriální léčivé přípravky. Zbytky antibakteriálních léčivých přípravků by mohly ovlivňovat aktivitu přípravku NexoBrid a snižovat tak jeho účinnost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem NexoBrid.

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 bromelainy 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.

Přípravek NexoBrid je po absorbování inhibitorem cytochromu P 450 2C8 (CYP2C8) a P450 2C9 (CYP2C9). To je třeba vzít v úvahu, jestliže se přípravek NexoBrid používá u pacientů, kterým jsou

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

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

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

Bromelainy 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.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku NexoBrid těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nejsou dostatečné pro správné vyhodnocení potenciálu přípravku NexoBrid ovlivnit embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3).

Protože bezpečné používání přípravku NexoBrid během těhotenství nebylo ještě prokázáno, použití přípravku NexoBrid se během těhotenství 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 přípravku NexoBrid 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 při použití přípravku NexoBrid jsou lokální bolest a přechodná pyrexie/hypertermie. Když se přípravek NexoBrid používal v režimech zahrnujících doporučenou preventivní analgezií běžně prováděnou při rozsáhlých převazech u pacientů s popáleninami a také namočení léčené oblasti antibakteriálním roztokem před a po aplikaci přípravku NexoBrid (viz bod 4.2), byla lokální bolest hlášena u 3,6 % pacientů, pyrexie/hypertermie u 19,1 % pacientů. Četnost výskytu bolesti a pyrexie/hypertermie byla vyšší bez těchto preventivních opatření (viz níže).

Tabulkově uspořádaný souhrn nežádoucích účinků

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)

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže odrážejí použití přípravku NexoBrid k odstranění eschary z popálenin stupně IIb a III v režimu s lokální antibakteriální profylaxí, doporučenou analgezií a rovněž s překrytím oblasti rány po aplikaci přípravku NexoBrid na dobu 4 hodin okluzivním krytím.

Hvězdička (*) znamená, že jsou pod souhrnem nežádoucích účinků uvedeny další informace o příslušném nežádoucím účinku.

Infekce a infestace

Časté: Infekce rány

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Ranné komplikace*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Pyrexie/hypertermie*

Časté: Lokální bolest*

Poruchy imunitního systému

Není známo: Závažné alergické reakce, včetně anafylaxe

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pyrexie/hypertermie

Ve studiích s rutinním namočením léčené oblasti antibakteriálním roztokem před a po aplikaci přípravku NexoBrid, (viz bod 4.2) byla pyrexie nebo hypertermie hlášena u 19,1 % pacientů léčených přípravkem NexoBrid a u 15,1 % kontrolních pacientů léčených standardní léčbou. Ve skupině léčené přípravkem NexoBrid byl tento nežádoucí účinek hodnocen u 9,1 % pacientů jako mírný, u 9,1 % pacientů jako středně závažný a u 0 % pacientů jako závažný.

Ve studiích bez namáčení v antibakteriálním roztoku byla pyrexie nebo hypertermie hlášena u 35,6 % pacientů léčených přípravkem NexoBrid v porovnání s 18,6 % kontrolních pacientů. Ve skupině léčené přípravkem NexoBrid byl tento nežádoucí účinek hodnocen u 30,0 % pacientů jako mírný, u 5,6 % pacientů jako středně závažný a u 1,1 % pacientů jako závažný.

Bolest

Ve studiích, kde se přípravek NexoBrid používal v režimech zahrnujících doporučenou preventivní analgezií běžně prováděnou při rozsáhlých převazech u pacientů s popáleninami (viz bod 4.2), byla lokální bolest hlášena u 3,6 % pacientů léčených přípravkem NexoBrid a u 4,0 % kontrolních pacientů léčených v souladu se standardy péče. Ve skupině léčené přípravkem NexoBrid byl tento nežádoucí účinek hodnocen u 0,9 % pacientů jako mírný, u 0,9 % pacientů jako středně závažný a u 1,8 % pacientů jako závažný.

Ve studiích, kde byla analgezie prováděna u pacientů léčených přípravkem NexoBrid na požádání, byla lokální bolest hlášena u 23,3 % pacientů léčených přípravkem NexoBrid a u 11,4 % kontrolních pacientů. Ve skupině léčené přípravkem NexoBrid byl tento nežádoucí účinek hodnocen u 6,7 % pacientů jako mírný, u 7,8 % pacientů jako středně závažný a u 8,9 % pacientů jako závažný.

Ranné komplikace

V klinických studiích fáze 2 a fáze 3 byly hlášeny určité typy ranných komplikací s větší frekvencí ve skupině s přípravkem NexoBrid než ve skupině léčené podle standardů péče (*Standard of Care, SOC*) pracoviště, kde se provádělo klinické hodnocení. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly: Prohloubení nebo vysušení (dekompozici) rány u 5 pacientů (2,4 %) léčených přípravkem NexoBrid a 0 případů

lčených v souladu s SOC a dále (částečně) selhání transplantátu u 6 pacientů (2,9 %) lčených přípravkem NexoBrid a 2 případy (1,6 %) ve skupině SOC (viz bod 4.4).

Celkové infekce

V klinických studiích fáze 2 a fáze 3 byly hlášeny celkové infekce (ne infekce související s ránou, např. infekce močových cest, virové infekce) s větší frekvencí ve skupině s přípravkem NexoBrid (0,147 případu na pacienta) než ve skupině lčené podle SOC (0,079 případu na pacienta).

Pediatrická populace

K dispozici je pouze omezené množství údajů o použití u pediatrické populace. Na základě těchto údajů se očekává, že bezpečnostní profil u dětí ve věku 4 let a starších a u dospívajících je podobný profilu u dospělých.

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

Lčba 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 lčbou 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 lčbu ran a vředů, proteolytické enzymy;
ATC kód: D03BA03.

Koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem je látka k odstraňování nečistot, která se aplikuje lokálně za účelem odstranění eschary u popálenin stupně IIb a III.

Mechanismus účinku

Směs enzymů v přípravku NexoBrid rozpouští escharu na popálenině. Dosud nebyly identifikovány specifické komponenty odpovídající za tento efekt. Základní složkou je stopkový bromelainy.

Klinická účinnost

Během klinického vývoje bylo celkem 362 pacientů lčeno koncentrátem proteolytických enzymů obohacených bromelainem.

Účinnost přípravku NexoBrid u člověka byla hodnocena porovnáním se standardní péčí v randomizované, multicentrické, multinárodní, otevřené, konfirmační studii fáze 3 u hospitalizovaných pacientů s termickými popáleninami stupně IIb a III na 5 až 30 % plochy celkového tělesného povrchu (TBSA), avšak s celkovou plochou popáleninových ran ne větší než 30 % TBSA.

Přípravek NexoBrid (2 g/100 cm², což odpovídá 0,02 g/cm²) byl používán tak, jak je popsáno v bodě 4.2.

Standardní péče se skládala z primární chirurgické excize a/nebo nechirurgického débridementu s použitím lokálních léčivých přípravků k indukci macerace a autolýzy eschary v souladu s běžnou praxí v místě provádění studie.

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

Účinnost odstranění eschary byla hodnocena na základě stanovení procenta ranné plochy s neodstraněnou escharou, která vyžadovala další péči pomocí excize nebo dermabraze, a procenta popáleninových ran, které vyžadovaly chirurgické odstranění.

Vliv na načasování odstranění eschary byl hodnocen u pacientů s úspěšným odstraněním eschary (alespoň 90% odstranění eschary u všech ran u obou skupin) pomocí stanovení času od poranění a od udělení informovaného souhlasu do úspěšného odstranění.

Koprimárními cílovými parametry pro analýzu účinnosti byly:

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

Tento 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	
% tran 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	0,0185
Doba do úspěšného odstranění eschary			
Počet pacientů	67	73	
Dny (průměr ± SD) od poranění	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dny (průměr ± SD) od	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001

udělení souhlasu			
Pacienti, u kterých nebylo hlášeno úspěšné odstranění eschary	7	8	

¹ Měřeno při prvním ošetření, jestliže proběhlo více než jedno 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

Následující tabulka uvádí výsledky pro smíšené rány. Porovnání smíšených ran je třeba interpretovat opatrně, protože jsou založena na skupinách s neúplnou randomizací. Obecně byly smíšené rány léčené přípravkem NexoBrid větší a měly větší plochu postižení III. stupně.

Smíšené rány (popáleniny II. a III. stupně), které vyžadovaly excizi/dermabrazi (chirurgickou)

	NexoBrid (Počet ran)	SOC (Počet ran)
% ran vyžadujících chirurgický zákrok	41,7 % (20/48)	78,3 % (47/60)
% ranné plochy s provedenou excizí nebo dermabrazí	25,5 % (n=48)	64,0 % (n=60)

Smíšené rány (popáleniny II. a III. stupně) po transplantaci (autotransplantát)

	NexoBrid (Počet ran)	SOC (Počet ran)
Výchozí charakteristiky všech smíšených popálenin	48 ran	60 ran
Velikost: % průměrné TBSA	7,43	6,33
Hloubka:		
Povrchová (% TBSA)	0,67	0,92
Stupeň IIb (% TBSA)	3,85	3,13
III. stupeň (% TBSA)	2,90	2,29
Incidence autotransplantátu	70,8 % (34/48)	63,3 % (38/60)
% ranné plochy s provedenou transplantací (autotransplantát)	55,5 % (n=48)	45,8 % (n=60)

Následující tabulka představuje dobu do celkového uzavření rány od zahájení débridementu.*

Typ rány	NexoBrid	SOC
	Dny (průměr ± SD) (Počet ran)	Dny (průměr ± SD) (Počet ran)
Všechny rány (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Rány nevyžadující autotransplantát (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Rány s autotransplantátem (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Popáleniny stupně IIb	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Popáleniny III. stupně	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)

Smíšené rány (popáleniny stupně IIb a III)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Smíšené rány nevyžadující transplantace	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Smíšené rány s autotransplantátem	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

* Tato porovnání je třeba interpretovat opatrně, protože jsou založena na skupinách s neúplnou randomizací.

¹ ITT (léčená populace): všichni randomizovaní pacienti

Rozdíl v čase do úplného uzavření rány souvisí především se strategií péče o ránu, kterou používá lékař, kde snaha minimalizovat transplantaci a umožnit spontánní epitelizaci oblastí ran, které mají zbytky dermis, může prodloužit čas do přiložení prvního autotransplantátu (doba do přiložení autotransplantátu: NexoBrid: 14,7 dnů oproti SOC: 5,9 dnů) a tedy prodloužit dobu celkového uzavření rány.

Pediatriká populace

Údaje o účinnosti vygenerované v rámci této studie pro analyzovanou podskupinu dětí a dospívajících jsou shrnuty níže. K dispozici jsou pouze omezené údaje a přípravek NexoBrid nemá být u pacientů mladších 18 let používán.

	NexoBrid	SOC	p-hodnota
Popáleniny stupně IIb, které vyžadovaly excizi/dermabrazi (chirurgickou)			
Počet ran	23	22	
% ran vyžadujících chirurgický zákrok	21,7 %	68,2 %	0,0017
% ranné plochy s provedenou excizí nebo dermabrazí ¹ (průměr ± SD)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
Popáleniny stupně IIb, které vyžadovaly transplantaci (autotransplantát)*			
Počet ran	23	22	
% transplantovaných ran	21,7 %	31,8 %	0,4447
% ranné plochy s provedenou transplantací (autotransplantát) (průměr ± SD)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
Popáleniny stupně IIb a/nebo III, které vyžadovaly excizi/dermabrazi (chirurgickou)			
Počet ran	29	41	
% ran vyžadujících chirurgický zákrok	20,7 %	78 %	<0,0001
% ranné plochy s provedenou excizí nebo dermabrazí ¹ (průměr ± SD)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
Doba do úplného uzavření rány (od podepsání ICF**)			
Počet pacientů ²	14	15	
Dny do uzavření poslední rány (průměr ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Doba do úspěšného odstranění eschary			
Počet pacientů	14	15	
Dny (průměr ± SD) od poranění	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dny (průměr ± SD) od udělení souhlasu	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacienti, u kterých nebylo hlášeno úspěšné odstranění eschary	0	1	

¹ Měřeno při prvním ošetření, jestliže proběhlo více než jedno 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 III. stupně, neboť popáleniny III. stupně vyžadují vždy transplantaci.

** Formulář informovaného souhlasu

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem NexoBrid u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě popálenin zevního povrchu těla (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rozsah systémové absorpce z popáleninové rány, C_{max} , T_{max} , AUC a $t_{1/2}$ bromelainu obsaženého v přípravku NexoBrid byl hodnocen u 16 pacientů s termickými popáleninami II. stupně (středně hluboké až hluboké). Průměrná TBSA byla 10 %. 60 % léčené ranné plochy byly popáleniny II. a/nebo III. stupně. Přípravek NexoBrid byl na popáleniny aplikován v jedné dávce 2 g NexoBrid prášek/20 g gel/100 cm² kůže.

Sérové koncentrace přípravku NexoBrid byly stanoveny modifikovaným sendvičovým elektrochemiluminescenčním (ECL) imunologickým testem.

Rozsah celkových použitých dávek byl 5 až 30 g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem z přípravku NexoBrid. U 4 pacientů, kteří dostali dávku 5, 9, 12, resp. 17 g, byly náznaky výrazně vyšší systémové absorpce.

Hodnota C_{max} byla $6\,020 \pm 5\,020$ ng/ml (průměr \pm SD) pro skupinu 15 pacientů, s rozmezím 888 až 15 700 ng/ml. U 4 pacientů s náznaky vyšší absorpce byla hodnota C_{max} normalizovaná vzhledem k dávce v rozmezí 788 až 900 ng/ml na jeden gram přípravku NexoBrid. U ostatních pacientů byla hodnota C_{max} normalizovaná vzhledem k dávce od 141 do 523 ng/ml na jeden gram přípravku NexoBrid.

Hodnota C_{max} 40 μ g/ml se může vyskytnout u osob, kterým je přípravek NexoBrid podáván podle licenčních podmínek, za předpokladu, že PK je hodnoceno pouze u pacientů s rozsáhlejšími povrchovými popáleninami, kteří dostávali polovinu maximální dávky.

Hodnota AUC od časového bodu nula do 48 hodin po podání přípravku (AUC_{last}) byla $43\,400 \pm 46\,100$ ngh/ml (průměr \pm SD) pro skupinu 15 pacientů, s rozmezím od 4 560 do 167 000 ngh/ml. U pacientů s náznaky vyšší absorpce byla hodnota AUC_{last} normalizovaná vzhledem k dávce (na jeden gram přípravku NexoBrid) v rozmezí 4 500 až 9 820 ngh/ml na jeden gram přípravku NexoBrid. U ostatních pacientů byla hodnota AUC_{last} normalizovaná vzhledem k dávce od 887 do 3 930 ngh/ml na jeden gram přípravku NexoBrid.

Výsledky hodnot C_{max} a AUC_{last} ukazují, že systémová absorpce zřejmě závisí jak na aplikované dávce přípravku NexoBrid (úměrně zakryté oblasti rány), tak na dalších faktorech specifických pro pacienta.

Hodnota T_{max} pro 10 z těchto 15 pacientů byla 2 hodiny a u 5 pacientů byla hodnota T_{max} 4 hodiny.

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:

Terminální poločas (stanovený za použití údajů po 16 až 48 hodinách po dávce u 12 pacientů) byl $11,7 \pm 3,5$ hodin (průměr \pm SD), s rozmezím od 8,5 do 19,9 hodin.

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry a rozsah absorpce u dětí nebyly hodnoceny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek NexoBrid byl po aplikaci na intaktní kůži miniprasat velmi dobře snášen, avšak způsobil závažná podráždění a bolest po aplikaci na poškozenou (odřenou) kůži.

Jedna intravenózní infuze roztoku připraveného z prášku NexoBrid byla u miniprasat rovněž dobře snášena v případě dávek do 12 mg/kg (*dosažené plazmatické hladiny 2,5krát 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 injekce dávek až 12 mg/kg podávané každý třetí den miniprasatům byly dobře snášeny po prvních třech injekcích, ale po dalších třech injekcích byly pozorovány klinické známky závažné toxicity (např. krvácení do několika orgánů). Tyto účinky mohou být vidět ještě po 2týdenním období rekonvalescence.

Údaje ze studií embryu-fetálního vývoje u potkanů a králíků po intravenózně podaném přípravku NexoBrid 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 přípravek NexoBrid byl špatně snášen mateřskými zvířaty, nejsou tyto studie považovány za relevantní pro hodnocení rizik u člověka. Standardní set studií *in vitro* a *in vivo* neprokázal žádnou genotoxickou aktivitu přípravku NexoBrid.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek NexoBrid

síran amonný
kyselina octová

Gel

karbomer 980
hydrogenfosforečnan sodný
hydroxid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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. Zbytky antibakteriálních léčivých přípravků by mohly ovlivňovat aktivitu přípravku NexoBrid a snižovat tak jeho účinnost.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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 (bromobutylové) 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 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. V literatuře jsou uvedeny případy alergických reakcí na bromelainy, včetně anafylaktických reakcí a jiných časných reakcí s projevy jako je bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce. Na to je potřeba při mísení prášku a gelu přípravku NexoBrid dávat pozor. Nesmí dojít ke vdechnutí prášku. Viz také bod 4.4.

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.

Příprava gelu NexoBrid (smíchání prášku s gelem)

- Prášek a gel NexoBrid 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 je oddělen kroužek garantující neporušenost obalu 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
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/803/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. prosince 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 10. listopadu 2017

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>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NexoBrid 5 g prášek a gel pro přípravu gelu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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).

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 k odstranění eschary (popáleninového příškvaru) u dospělých s termickými hlubokými popáleninami stupně IIb (deep partial-thickness burn) a III (full-thickness burn).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek NexoBrid mají aplikovat pouze kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci ve specializovaných popáleninových centrech.

Dávkování

5 g prášku NexoBrid ve 50 g gelu se aplikují na popálenou plochu o rozsahu 250 cm².

Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % celkového tělesného povrchu (*Total Body Surface Area*, TBSA) (viz také bod 4.4 Koagulopatie).

Přípravek NexoBrid se musí ponechat v kontaktu s popáleninou po dobu 4 hodin. K dispozici jsou velmi omezené informace o použití přípravku NexoBrid na oblastí, kde eschara po první aplikaci zůstává.

Druhá a následná aplikace se nedoporučuje.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

K dispozici nejsou informace o použití přípravku NexoBrid u pacientů s poruchou funkce ledvin. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Porucha funkce jater

K dispozici nejsou informace o použití přípravku NexoBrid u pacientů s poruchou funkce jater. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Starší pacienti

Zkušenosti s přípravkem NexoBrid u starších pacientů (>65 let) jsou omezené. Hodnocení přínosů/rizik musí zahrnovat zvážení vyšší četnosti souběžných nemocí nebo léčby dalšími léčivými přípravky u starších pacientů. Není vyžadována úprava dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku NexoBrid u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Přípravek NexoBrid není indikován pro použití u pacientů ve věku do 18 let.

Způsob podání

Kožní podání.

Prášek se před použitím musí smíchat s gelem a vytvořit jednolitý gel.

Přípravek NexoBrid se nanáší na čistou, vlhkou rannou plochu bez keratinu (po odstranění puchýřů), oblast rány musí být vlhká.

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

Návod na přípravu gelu NexoBrid viz bod 6.6.

Příprava pacienta a oblasti rány

Přípravkem NexoBrid lze léčit celkovou poraněnou plochu do 15 % TBSA (viz také bod 4.4 Koagulopatie).

- 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 by mohly interferovat s aktivitou 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 v přímém kontaktu s přípravkem NexoBrid. Aby se zabránilo podráždění odřeného kůže nechtěným kontaktem s přípravkem NexoBrid a možnému krvácení z lůžka rány, je nezbytné chránit akutní oblasti rány, jako jsou například lacerace nebo odstranění 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 zůstat rána vlhká.

Aplikace přípravku NexoBrid

- Do 15 minut od smíchání se přípravek NexoBrid 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*). Přípravek NexoBrid musí vyplnit celé okluzivní krytí, zvláštní pozornost se musí věnovat tomu,

aby pod okluzivní krytí nevnikl vzduch. V oblasti kontaktu s adhezivní bariérou jemně zatlačte na okluzivní krytí, abyste zajistili dobrou přilnavost mezi adhezivní bariérou a okluzivním filmem a aby ošetřovaná oblast byla tak zcela chráněna přípravkem NexoBrid.

- 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

- 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 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 nebo tvorbě pseudo-eschary a/nebo infekce.
- Dříve, než 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.
Viz bod 4.4.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na ananas nebo 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

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

Použití přípravku NexoBrid se nedoporučuje u následujících typů ran:

- penetrující popáleniny, kde jsou nebo během débridementu mohou být obnaženy 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.

Použití u pacientů s kardiopulmonálním a pulmonálním onemocněním

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

Při používání přípravku NexoBrid se musí dodržovat obecné principy správné péče o popáleniny. Jejich součástí je správné krytí ran u exponovaných tkání.

Použití u popálenin, kde jsou omezené nebo žádné zkušenosti

Nejsou k dispozici zkušenosti s použitím přípravku NexoBrid:

- u popálenin perinea a genitálu,
- u popálenin elektrickým proudem.

Omezené informace o použití přípravku NexoBrid jsou u popálenin v obličejové oblasti.

U těchto pacientů se musí přípravek NexoBrid používat s opatrností. Při léčbě popálenin v obličejové oblasti je třeba pečlivě chránit oči pomocí adhezivní bariéry ochrannou vazelínou.

Omezené farmakokinetické informace jsou k dispozici u pacientů s TBSA větší než 15 %.

Z bezpečnostních důvodů (viz také bod 4.4 Koagulopatie) se přípravek NexoBrid nesmí aplikovat na více než 15 % z celkového tělesného povrchu (*Total Body Surface Area*, TBSA).

Prevence ranných komplikací

Ve studiích s přípravkem NexoBrid se rány s viditelnými dermálními zbytky nechaly spontánně epitelizovat. V několika případech nedošlo k adekvátnímu hojení rány a později bylo potřeba přiložit autotransplantát, následkem čeho se výrazně opozdilo uzavření rány, což je spojeno se zvýšeným rizikem komplikací v souvislosti s ránou. Z tohoto důvodu se na oblasti s popáleninami III. stupně a s hlubokými popáleninami musí aplikovat autotransplantát co nejdříve po débridementu přípravkem NexoBrid (výsledky studie viz bod 5.1). Přiložení trvalého kožního krytí (např. autotransplantátu) je třeba pečlivě zvážit také u popálenin stupně IIb brzy po provedení débridementu přípravkem NexoBrid. Viz také bod 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 nebo tvorbě pseudo-eschary a/nebo infekce. Když se na čerstvě enzymaticky očištěnou kožní plochu aplikuje permanentní kožní krytí (např. autotransplantát) nebo dočasná kožní náhrada (např. autotransplantát), je třeba pečlivě vočistit a oživit spodinu rány, např. okartáčováním nebo oškrábáním, aby mohlo krytí přilnout.

Ochrana očí

Zamezte přímému kontaktu s očima. Jestliže je zde riziko kontaktu s očima, chraňte oči pacienta oční mastí.

Pokud dojde k zasažení očí, vyplachujte zasažené oči velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut.

Hypersenzitivní reakce, expozice kůže

U pacientů, u nichž byl prováděn débridement přípravkem NexoBrid, byly hlášeny případy závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe (projevující se jako vyrážka, erytém, hypotenze, tachykardie). V literatuře jsou uvedeny případy alergických reakcí na bromelainy (zahrnují anafylaktické reakce a jiné časně reakce s projevy jako například bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce). Dále byly pozorovány pozdní alergické kožní reakce (cheilitida) po dlouhodobé dermální expozici (ústní voda) a případy suspektivní senzitivace po perorální expozici a po opakované pracovní expozici dýchacích cest.

Riziko vzniku senzitivace v souvislosti s přípravkem NexoBrid (proteinovým přípravkem) je třeba vzít v úvahu při opakovaném vystavení pacientů účinkům přípravků s obsahem bromelainu kdykoli později. Použití přípravku NexoBrid u následných popálenin se nedoporučuje.

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

Zkřížená senzitivita

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

Koagulopatie

Není známo, zda přípravek NexoBrid má klinicky významný vliv na hemostázu.

Jako možné účinky po perorálním podání bromelainu byly v literatuře hlášeny zrychlený srdeční tep (včetně tachykardie), 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 bromelainy mohl podporovat také fibrinolýzu. Během klinického vývoje přípravku NexoBrid se nevyskytly žádné známky zvýšené tendence ke krvácení nebo krvácení v místě debridementu.

Přípravek NexoBrid se musí používat s opatrností u pacientů s poruchami koagulace, 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.

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 přípravkem NexoBrid 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 profylaxi (např. průjem).
- známky lokální nebo systémové alergické reakce.
- možné vlivy na hemostázu (viz výše).

Odstranění lokálně aplikovaných antibakteriálních léčivých přípravků před aplikací přípravku NexoBrid

Před aplikací přípravku NexoBrid se musí odstranit všechny lokálně aplikované antibakteriální léčivé přípravky. Zbytky antibakteriálních léčivých přípravků by mohly ovlivňovat aktivitu přípravku NexoBrid a snižovat tak jeho účinnost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem NexoBrid.

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 bromelainy 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.

Přípravek NexoBrid je po absorbování inhibitory cytochromu P 450 2C8 (CYP2C8) a P450 2C9 (CYP2C9). To je třeba vzít v úvahu, jestliže se přípravek NexoBrid používá u pacientů, kterým jsou

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

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

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

Bromelainy 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.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku NexoBrid těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nejsou dostatečné pro správné vyhodnocení potenciálu přípravku NexoBrid ovlivnit embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3).

Protože bezpečné používání přípravku NexoBrid během těhotenství nebylo ještě prokázáno, použití přípravku NexoBrid se během těhotenství 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 na dobu alespoň 4 dnů.

Fertilita

Studie hodnotící vliv přípravku NexoBrid 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 při použití přípravku NexoBrid jsou lokální bolest a přechodná pyrexie/hypertermie. Když se přípravek NexoBrid používal v režimech zahrnujících doporučenou preventivní analgezii běžně prováděnou při rozsáhlých převazech u pacientů s popáleninami a také namočení léčené oblasti antibakteriálním roztokem před a po aplikaci přípravku NexoBrid (viz bod 4.2), byla lokální bolest hlášena u 3,6 % pacientů, pyrexie/hypertermie u 19,1 % pacientů. Četnost výskytu bolesti a pyrexie/hypertermie byla vyšší bez těchto preventivních opatření (viz níže).

Tabulkově uspořádaný souhrn nežádoucích účinků

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)

Frekvence nežádoucích účinků uvedené níže odrážejí použití přípravku NexoBrid k odstranění eschary z popálenin stupně IIb a III v režimu s lokální antibakteriální profylaxí, doporučenou analgezií a rovněž s překrytím oblasti rány po aplikaci přípravku NexoBrid na dobu 4 hodin okluzivním krytím jako ochranná vrstva přípravku NexoBrid na ráně.

Hvězdička (*) znamená, že jsou pod souhrnem nežádoucích účinků uvedeny další informace o příslušném nežádoucím účinku.

Infekce a infestace

Časté: Infekce rány

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Ranné komplikace*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Pyrexie/hypertermie*

Časté: Lokální bolest*

Poruchy imunitního systému

Není známo: Závažné alergické reakce, včetně anafylaxe

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pyrexie/hypertermie

Ve studiích s rutinním namočením léčené oblasti antibakteriálním roztokem před a po aplikaci přípravku NexoBrid, (viz bod 4.2) byla pyrexie nebo hypertermie hlášena u 19,1 % pacientů léčených přípravkem NexoBrid a u 15,1 % kontrolních pacientů léčených standardní léčbou. Ve skupině léčené přípravkem NexoBrid byl tento nežádoucí účinek hodnocen u 9,1 % pacientů jako mírný, u 9,1 % pacientů jako středně závažný a u 0 % pacientů jako závažný.

Ve studiích bez namáčení v antibakteriálním roztoku byla pyrexie nebo hypertermie hlášena u 35,6 % pacientů léčených přípravkem NexoBrid v porovnání s 18,6 % kontrolních pacientů. Ve skupině léčené přípravkem NexoBrid byl tento nežádoucí účinek hodnocen u 30,0 % pacientů jako mírný, u 5,6 % pacientů jako středně závažný a u 1,1 % pacientů jako závažný.

Bolest

Ve studiích, kde se přípravek NexoBrid používal v režimech zahrnujících doporučenou preventivní analgezií běžně prováděnou při rozsáhlých převazech u pacientů s popáleninami (viz bod 4.2) byla lokální bolest hlášena u 3,6 % pacientů léčených přípravkem NexoBrid a u 4,0 % kontrolních pacientů léčených v souladu se standardy péče. Ve skupině léčené přípravkem NexoBrid byl tento nežádoucí účinek hodnocen u 0,9 % pacientů jako mírný, u 0,9 % pacientů jako středně závažný a u 1,8 % pacientů jako závažný.

Ve studiích, kde byla analgezie prováděna u pacientů léčených přípravkem NexoBrid na požádání, byla lokální bolest hlášena u 23,3 % pacientů léčených přípravkem NexoBrid a u 11,4 % kontrolních pacientů. Ve skupině léčené přípravkem NexoBrid byl tento nežádoucí účinek hodnocen u 6,7 % pacientů jako mírný, u 7,8 % pacientů jako středně závažný a u 8,9 % pacientů jako závažný.

Ranné komplikace

V klinických studiích fáze 2 a fáze 3 byly hlášeny určité typy ranných komplikací s větší frekvencí ve skupině s přípravkem NexoBrid než ve skupině léčené podle standardů péče (*Standard of Care, SOC*)

pracoviště, kde se provádělo klinické hodnocení. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly: Prohloubení nebo vysušení (dekompozici) rány u 5 pacientů (2,4 %) léčených přípravkem NexoBrid a 0 případů léčených v souladu s SOC a dále (částečné) selhání transplantátu u 6 pacientů (2,9 %) léčených přípravkem NexoBrid a 2 případy (1,6 %) ve skupině SOC (viz bod 4.4).

Celkové infekce

V klinických studiích fáze 2 a fáze 3 byly hlášeny celkové infekce (ne infekce související s ránou, např. infekce močových cest, virové infekce) s větší frekvencí ve skupině s přípravkem NexoBrid (0,147 případu na pacienta) než ve skupině léčené podle SOC (0,079 případu na pacienta).

Pediatrická populace

K dispozici je pouze omezené množství údajů o použití u pediatrické populace. Na základě těchto údajů se očekává, že bezpečnostní profil u dětí ve věku 4 let a starších a u dospívajících je podobný profilu u dospělých.

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

Koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem je látka k odstraňování nečistot, která se aplikuje lokálně za účelem odstranění eschary u popálenin stupně IIb a III.

Mechanismus účinku

Směs enzymů v přípravku NexoBrid rozpouští escharu na popálenině. Dosud nebyly identifikovány specifické komponenty odpovídající za tento efekt. Základní složkou je stopkový bromelainy.

Klinická účinnost

Během klinického vývoje bylo celkem 362 pacientů léčeno koncentrátem proteolytických enzymů obohacených bromelainem.

Účinnost přípravku NexoBrid u člověka byla hodnocena porovnáním se standardní péčí v randomizované, multicentrické, multinárodní, otevřené, konfirmační studii fáze 3 u hospitalizovaných pacientů s termickými popáleninami stupně IIb a III na 5 až 30 % plochy celkového tělesného povrchu (TBSA), avšak s celkovou plochou popáleninových ran ne větší než 30 % TBSA.

Přípravek NexoBrid (2 g/100 cm², což odpovídá 0,02 g/cm²) byl používán tak, jak je popsáno v bodě 4.2.

Standardní péče se skládala z primární chirurgické excize a/nebo nechirurgického débridementu s použitím lokálních léčivých přípravků k indukci macerace a autolýzy eschary v souladu s běžnou praxí v místě provádění studie.

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

Účinnost odstranění eschary byla hodnocena na základě stanovení procenta ranné plochy s neodstraněnou escharou, která vyžadovala další péči pomocí excize nebo dermabraze, a procenta popáleninových ran, které vyžadovaly chirurgické odstranění.

Vliv na načasování odstranění eschary byl hodnocen u pacientů s úspěšným odstraněním eschary (alespoň 90% odstranění eschary u všech ran u obou skupin) pomocí stanovení času od poranění a od udělení informovaného souhlasu do úspěšného odstranění.

Koprimárními cílovými parametry pro analýzu účinnosti byly:

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

Tento 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	0,0185
Doba do úspěšného odstranění eschary			
Počet pacientů	67	73	
Dny (průměr ± SD) od poranění	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001

Dny (průměr ± SD) od udělení souhlasu	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Pacienti, u kterých nebylo hlášeno úspěšné odstranění eschary	7	8	

¹ Měřeno při prvním ošetření, jestliže proběhlo více než jedno 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 oblastí s popáleninami stupně III, neboť popáleniny III. stupně vyžadují vždy transplantaci.

** Formulář informovaného souhlasu

Následující tabulka uvádí výsledky pro smíšené rány. Porovnání smíšených ran je třeba interpretovat opatrně, protože jsou založena na skupinách s neúplnou randomizací. Obecně byly smíšené rány léčené přípravkem NexoBrid větší a měly větší plochu postižení III. stupně.

Smíšené rány (popáleniny II. a III. stupně), které vyžadovaly excizi/dermabrazi (chirurgickou)

	NexoBrid (Počet ran)	SOC (Počet ran)
% ran vyžadujících chirurgický zákrok	41,7 % (20/48)	78,3 % (47/60)
% ranné plochy ran s provedenou excizí nebo dermabrazí	25,5 % (n=48)	64,0 % (n=60)

Smíšené rány (popáleniny II. a III. stupně) po transplantaci (autotransplantát)

	NexoBrid (Počet ran)	SOC (Počet ran)
Výchozí charakteristiky všech smíšených popálenin	48 ran	60 ran
Velikost: % průměrné hodnoty TBSA	7,43	6,33
Hloubka:		
Povrchová (%TBSA)	0,67	0,92
Stupeň IIb (% TBSA)	3,85	3,13
III. stupeň (% TBSA)	2,90	2,29
Incidence autotransplantátu	70,8 % (34/48)	63,3 % (38/60)
% ranné plochy s provedenou transplantací	55,5 % (n=48)	45,8 % (n=60)

Následující tabulka představuje dobu do celkového uzavření rány od zahájení débridementu.*

Typ rány	NexoBrid	SOC
	Dny (průměr ± SD) (Počet ran)	Dny (průměr ± SD) (Počet ran)
Všechny rány (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Rány nevyžadující autotransplantát (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Rány s autotransplantátem (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Popáleniny stupně IIb	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)

Popáleniny III. stupně	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Smíšené rány (popáleniny stupně IIb a III)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Smíšené rány nevyžadující transplantace	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Smíšené rány s autotransplantátem	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

* Tato porovnání je třeba interpretovat opatrně, protože jsou založena na skupinách s neúplnou randomizací.

¹ ITT (léčená populace): všichni randomizovaní pacienti

Rozdíl v čase do úplného uzavření rány souvisí především se strategií péče o ránu, kterou používá lékař, kde snaha minimalizovat transplantaci a umožnit spontánní epitelizaci oblastí ran, které mají zbytky dermis, může prodloužit čas do přiložení prvního autotransplantátu (doba do přiložení autotransplantátu: NexoBrid: 14,7 dnů oproti SOC: 5,9 dnů) a tedy prodloužit dobu celkového uzavření rány.

Pediatrická populace

Údaje o účinnosti vygenerované v rámci této studie pro analyzovanou podskupinu dětí a dospívajících jsou shrnuty níže. K dispozici jsou pouze omezené údaje a přípravek NexoBrid nemá být u pacientů mladších 18 let používán.

	NexoBrid	SOC	p-hodnota
Popáleniny stupně IIb, které vyžadovaly excizi/dermabrazi (chirurgickou)			
Počet ran	23	22	
% ran vyžadujících chirurgický zákrok	21,7 %	68,2 %	0,0017
% ranné plochy s provedenou excizí nebo dermabrazi ¹ (průměr ± SD)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
Popáleniny stupně IIb, které vyžadovaly transplantaci (autotransplantát)*			
Počet ran	23	22	
% transplantovaných ran	21,7 %	31,8 %	0,4447
% ranné plochy s provedenou transplantací (autotransplantát) (průměr ± SD)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
Popáleniny stupně IIb a/nebo III, které vyžadovaly excizi/dermabrazi (chirurgickou)			
Počet ran	29	41	
% ran vyžadujících chirurgický zákrok	20,7 %	78 %	<0,0001
% ranné plochy s provedenou excizí nebo dermabrazi ¹ (průměr ± SD)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
Doba do úplného uzavření rány (od podepsání ICF**)			
Počet pacientů ²	14	15	
Dny do uzavření poslední rány (průměr ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Doba do úspěšného odstranění eschary			
Počet pacientů	14	15	
Dny (průměr ± SD) od poranění	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dny (průměr ± SD) od udělení souhlasu	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001

Pacienti, u kterých nebylo hlášeno úspěšné odstranění eschary	0	1	
---	---	---	--

¹ Měřeno při prvním ošetření, jestliže proběhlo více než jedno 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 III. stupně, neboť popáleniny III. stupně vyžadují vždy transplantaci.

** Formulář informovaného souhlasu

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem NexoBrid u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě popálenin zevního povrchu těla (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rozsah systémové absorpce z popáleninové rány, C_{max} , T_{max} , AUC a $t_{1/2}$ bromelainu obsaženého v přípravku NexoBrid byl hodnocen u 16 pacientů s termickými popáleninami II. stupně (středně hluboké až hluboké). Průměrná TBSA byla 10 %. 60 % léčené ranné plochy byly popáleniny II. a/nebo III. stupně. Přípravek NexoBrid byl na popáleniny aplikován v jedné dávce 2 g NexoBrid prášek/20 g gel/100 cm² kůže.

Sérové koncentrace přípravku NexoBrid byly stanoveny modifikovaným sendvičovým elektrochemiluminescenčním (ECL) imunologickým testem.

Rozsah celkových použitých dávek byl 5 až 30 g koncentráту proteolytických enzymů obohacených bromelainem z přípravku NexoBrid. U 4 pacientů, kteří dostali dávku 5, 9, 12, resp. 17 g, byly náznaky výrazně vyšší systémové absorpce.

Hodnota C_{max} byla $6\ 020 \pm 5\ 020$ ng/ml (průměr \pm SD) pro skupinu 15 pacientů, s rozmezím 888 až 15 700 ng/ml. U 4 pacientů s náznaky vyšší absorpce byla hodnota C_{max} normalizovaná vzhledem k dávce v rozmezí 788 až 900 ng/ml na jeden gram přípravku NexoBrid. U ostatních pacientů byla hodnota C_{max} normalizovaná vzhledem k dávce od 141 do 523 ng/ml na jeden gram přípravku NexoBrid.

Hodnota C_{max} 40 μ g/ml se může vyskytnout u osob, kterým je přípravek NexoBrid podáván podle licenčních podmínek, za předpokladu, že PK je hodnoceno pouze u pacientů s rozsáhlejšími povrchovými popáleninami, kteří dostávali polovinu maximální dávky..

Hodnota AUC od časového bodu nula do 48 hodin po podání přípravku (AUC_{last}) byla $43\ 400 \pm 46\ 100$ ngh/ml (průměr \pm SD) pro skupinu 15 pacientů, s rozmezím od 4 560 do 167 000 ngh/ml. U pacientů s náznaky vyšší absorpce byla hodnota AUC_{last} normalizovaná vzhledem k dávce (na jeden gram přípravku NexoBrid) v rozmezí 4 500 až 9 820 ngh/ml na jeden gram přípravku NexoBrid. U ostatních pacientů byla hodnota AUC_{last} normalizovaná vzhledem k dávce od 887 do 3 930 ngh/ml na jeden gram přípravku NexoBrid.

Výsledky hodnot C_{max} a AUC_{last} ukazují, že systémová absorpce zřejmě závisí jak na aplikované dávce přípravku NexoBrid (úměrně psakryté oblasti rány), tak na dalších faktorech specifických pro pacienta.

Hodnota T_{max} pro 10 z těchto 15 pacientů byla 2 hodiny a u 5 pacientů byla hodnota T_{max} 4 hodiny.

Distribuce

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

Eliminace:

Terminální poločas (stanovený za použití údajů po 16 až 48 hodinách po dávce u 12 pacientů) byl $11,7 \pm 3,5$ hodin (průměr \pm SD), s rozmezím od 8,5 do 19,9 hodin.

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry a rozsah absorpce u dětí nebyly hodnoceny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek NexoBrid byl po aplikaci na intaktní kůži miniprasat velmi dobře snášen, avšak způsobil závažná podráždění a bolest po aplikaci na poškozenou (odřenou) kůži.

Jedna intravenózní infuze roztoku připraveného z prášku NexoBrid byla u miniprasat rovněž dobře snášena v případě dávek do 12 mg/kg (*dosažené plazmatické hladiny 2,5krát 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 injekce dávek až 12 mg/kg podávané každý třetí den miniprasatům byly dobře snášeny po prvních třech injekcích, ale po dalších třech injekcích byly pozorovány klinické známky závažné toxicity (např. krvácení do několika orgánů). Tyto účinky mohou být vidět ještě po 2týdenním období rekonvalescence.

Údaje ze studií embryo-fetálního vývoje u potkanů a králíků po intravenózně podaném přípravku NexoBrid 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 přípravek NexoBrid byl špatně snášen mateřskými zvířaty, nejsou tyto studie považovány za relevantní pro hodnocení rizik u člověka. Standardní set studií *in vitro* a *in vivo* neprokázal žádnou genotoxickou aktivitu přípravku NexoBrid.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek NexoBrid

síran amonný
kyselina octová

Gel

karbomer 980
hydrogenfosforečnan sodný
hydroxid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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. Zbytky antibakteriálních léčivých přípravků by mohly ovlivňovat aktivitu přípravku NexoBrid a snižovat tak jeho účinnost.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hlediska, a protože enzymatická aktivita se po smíchání progresivně snižuje, musí se rekonstituovaný přípravek použít 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

5 g prášku v injekční lahvičce (sklo třídy II) uzavřené zátkou z (bromobutylové) pryže, zakrytou (hliníkovým) víčkem, a 50 g gelu v lahvičce (borokřemičité sklo třídy I), uzavřené zátkou z pryže, zakrytou šroubovacím uzávěrem (polypropylenovým, garantujícím neporušenost obalu).

Velikost balení

1 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. V literatuře jsou uvedeny případy alergických reakcí na bromelainy, včetně anafylaktických reakcí a jiných časných reakcí s projevy jako je bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce. Na to je potřeba při mísení prášku a gelu přípravku NexoBrid dávat pozor. Nesmí dojít ke vdechnutí prášku. Viz také bod 4.4.

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.

Příprava gelu NexoBrid (smíchání prášku s gelem)

- Prášek a gel NexoBrid 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 je oddělen kroužek garantující neporušenost obalu od víčka lahve. 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 přenesení 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
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/803/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. prosince 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 10. listopadu 2017

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**

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

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
D-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

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný RMP předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný RMP předložen

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,
- do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

PSUR

Zprávy PSUR pro tento léčivý přípravek mají být předkládány dle standardního harmonogramu, dokud CHMP neschválí jiný harmonogram.

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO

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 přípravek NexoBrid používat anebo předepisovat, absolvovali specifické školení a obdrželi výukové balení.

Držitel rozhodnutí o registraci bude řízeně distribuovat přípravek NexoBrid 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 přípravku NexoBrid. Toto zaškolení bude doplňkem k výukovým materiálům, které musí dostat všichni potenciální uživatelé.

Výukové balení musí obsahovat následující položky:

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

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

Před předepsáním přípravku NexoBrid

- Omezení celkové plochy, kterou lze léčit, na 15 % TBSA (celkového tělesného povrchu)
- 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 přípravku NexoBrid

- 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 přípravku Nexobrid
 - ochrana okolních kožních oblastí
- Způsob přípravy přípravku NexoBrid a jeho aplikace na ránu

Po aplikaci přípravku NexoBrid

- Odstranění přípravku NexoBrid a rozpuštěného escharu
 - Zhodnocení stavu rány a varování před opakováním léčby
 - Ošetření rány po léčbě přípravkem NexoBrid za použití
 - aplikace krytí namočeného v antibakteriálním roztoku na dobu dvou hodin
 - aplikace transplantátu co nejdříve po débridementu
 - Skutečnost, že přípravek Nexobrid může vyvolat alergickou reakci, zvýšený sklon ke krvácení a závažné místní podráždění a že pacienti je nutno sledovat, zda se u nich nevyskytnou příznaky těchto stavů
 - Skutečnost, že u pacientů je nutno sledovat výskyt známek a příznaků infekce rány nebo systémové infekce
- **POVINNOST PROVÉST POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční studii enzymatického débridementu u pacientů s popáleninami (dětí a dospělých): Porovnání s léčebným standardem (protokol MW2010-03-02) na základě protokolu schváleného Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).	31/12/2020

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

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: 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
65428 Rüsselsheim
Německo

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: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo} >

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

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: 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
65428 Rüsselsheim
Německo

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: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo} >

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

NexoBrid prášek (injekční lahvička)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NexoBrid 2 g prášek

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: kyselina octová, síran amonný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek

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
65428 Rüsselsheim
Německo

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

NexoBrid prášek (injekční lahvička)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NexoBrid 5 g prášek

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: kyselina octová, síran amonný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek

5 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
65428 Rüsselsheim
Německo

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 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
65428 Rüsselsheim
Německo

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 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 injekce.

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
65428 Rüsselsheim
Německo

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

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek NexoBrid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NexoBrid používat
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

NexoBrid se používá u dospělých pacientů 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, než začnete přípravek NexoBrid používat

Přípravek NexoBrid se nesmí používat:

- jestliže jste alergický(á) na bromelainy
- jestliže jste alergický(á) na ananas
- jestliže jste alergický(á) na papain
- jestliže jste alergický(á) 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

- trpíte srdečním onemocněním;
- trpíte plicním onemocněním;
- jsou Vaše plíce poškozené nebo mohou být poškozené vdechováním kouře;
- jste alergický(á) na latex, včelí bodnutí nebo pyly olivovníku. Pokud ano, můžete mít po ošetření přípravkem NexoBrid alergické reakce;

Alergické reakce mohou například způsobit: dýchací obtíže, otoky, kopřivku, další kožní reakce, zarudnutí kůže, nízký krevní tlak, rychlou srdeční frekvenci a nepříjemné pocity v oblasti břicha, nebo kombinaci těchto účinků. Jestliže zaznamenáte jakékoli takové známky nebo příznaky, ihned informujte svého lékaře nebo poskytovatele péče.

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

V případě zasažení kůže, opláchněte přípravek NexoBrid vodou. Tím snížíte pravděpodobnost vzniku alergických reakcí na přípravek NexoBrid.

Použití přípravku NexoBrid k odstranění popálené tkáně může mít za následek horečku, zanícení rány nebo infekci rány a třeba i celkovou infekci. Pravděpodobně budete pravidelně sledován(a) ohledně těchto stavů. Mohou Vám být podávány léčivé přípravky k prevenci nebo léčbě infekcí.

Přípravek NexoBrid může snižovat schopnost srážení Vaší krve, což má za následek zvýšené riziko krvácení. Přípravek NexoBrid se musí používat s opatrností, pokud máte sklon ke krvácení, žaludeční vřed, otravu krve nebo jiné onemocnění, které by Vám mohlo způsobit krvácení. Po ošetření přípravkem NexoBrid může Váš lékař kontrolovat hladinu srážlivosti Vaší 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.

NexoBrid se nesmí používat u chemických popálenin, kontaminovaných popálenin a popálenin, kde by přípravek NexoBrid mohl přijít do styku s cizími materiály (jako jsou například implantáty, kardiostimulátory a cévní zkratky „shuntů“) nebo velkými cévami, očima či jinými důležitými částmi těla.

Děti a dospívající

Přípravek NexoBrid není indikován pro použití u pacientů ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek NexoBrid

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Váš lékař bude opatrný a bude sledovat známky sníženého srážení krve nebo krvácení, když předepisuje jiné léčivé přípravky, které mají vliv na srážení krve, protože přípravek NexoBrid může snižovat srážení krve.

Přípravek NexoBrid může:

- zvyšovat účinek některých léků, které se inaktivují působením jaterního enzymu 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 vysokého cholesterolu),
 - pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid tolbutamid a glipizid (používané k léčbě cukrovky),
 - paklitaxel a sorafenib (používané k léčbě rakoviny),
 - torasemid (používaný ke zvýšení močení),
 - ibuprofen (používaný k léčbě horečky, bolesti a některých forem zánětu),

- losartan (používaný k léčbě vysokého krevního tlaku),
- celecoxib (používaný k léčbě některých forem zánětu),
- warfarin (používaný ke snížení srážení krve), a
- fenytoin (používaný k léčbě epilepsie).
- zesílit Vaši reakci na léky proti rakovině fluorouracil a vinkristin.
- způsobit nechtěný pokles krevního tlaku, pokud jste léčen(a) léky známými jako ACE inhibitory, které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku a léčbě dalších stavů.
- zvyšovat ospalost, pokud se používá zároveň s léky, které mohou způsobovat ospalost. Jedná se o léky jako např. léky na spaní, tzv. trankvilizéry, některé léky k léčbě bolesti a léky k léčbě deprese.

Jestliže nevíte, zda užíváte některý z výše zmiňovaných léků, zeptejte se svého lékaře, dříve než se přípravek NexoBrid začne používat.

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 dříve, než začnete tento přípravek používat.

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.

2 g prášku NexoBrid smíchané v 20 g gelu se aplikují na popáleninu v rozsahu 100 cm². Nechá se působit 4 hodiny a potom se odstraní. Druhá a následná aplikace se nedoporučuje.

- Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % (jedna osmina) celkového tělesného povrchu.

Pokyny k přípravě gelu NexoBrid jsou uvedeny na konci této 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 vlhká.
- 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 Vám bude 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 NexoBrid, lahev s gelem a připravený gel NexoBrid se smí používat pouze pro jednoho pacienta.

Jestliže bylo použito více přípravku NexoBrid

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

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání 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, otoky, kopřivku, zarudnutí kůže, nízký krevní tlak, rychlou srdeční frekvenci a pocit na zvracení, zvracení či žaludeční křeče, nebo kombinaci těchto účinků. Jestliže zaznamenáte jakékoli takové známky nebo příznaky, ihned informujte svého lékaře nebo poskytovatele péče.

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

- horečka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- bolest (i když jsou podány léky proti bolesti nebo tišící bolest po odstranění popálené tkáně)
- infekce popáleninové rány
- komplikace v ráně, mimo jiné: otevření rány, vysušení a rozklad rány a selhání správného hojení kožních štěpů (transplantátů)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás 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: 2 g po smíchání odpovídají 0,09 g/g koncentrátu proteolytických enzymů obohacených bromelainem. Dalšími složkami jsou: prášek: síran amonný a kyselina octová; 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 (2 g) a gel v lahvičce (20 g)), velikost balení je 1 balení obsahující jednu lahvičku s práškem a 1 lahvičku s gelem.

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

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Německo

Výrobce:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Německo

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

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH

Τηλ: +2111990962

Österreich

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.

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 se rekonstituovaný přípravek použít ihned po přípravě (během 15 minut).

Přípravek NexoBrid se nanáší na čistou, vlhkou 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
- 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 by mohly interferovat s aktivitou 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 v přímém kontaktu 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 odstranění 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 zůstat rána 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.
- Injekční lahvička s práškem NexoBrid se musí otevřít opatrným odtrhnutím hliníkového víčka, a odstraněním pryžové zátky.
- Při otvírání lahvičky s gelem se přesvědčte, zda je oddělen kroužek garantující neporušenost obalu 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 přenesení 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

- 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. V oblasti kontaktu s adhezivní bariérou jemně zatlačte na okluzivní krytí, abyste zajistili dobrou přilnavost mezi adhezivní bariérou a okluzivním filmem a aby ošetřovaná oblast byla tak zcela chráněna přípravkem NexoBrid
- 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

- 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 napuštěné antibakteriálním roztokem.

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 použít pouze pro jednoho pacienta.

Byly hlášeny případy pracovní expozice bromelainu mající za následek senzitivizaci. Senzitivizace se pravděpodobně objevuje z důvodu inhalování bromelainového prášku. V literatuře jsou uvedeny případy alergických reakcí na bromelainy, včetně anafylaktických reakcí a jiných časných reakcí s projevy jako je bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce. Na to je potřeba při mísení prášku a gelu přípravku NexoBrid dávat pozor.

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

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek NexoBrid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NexoBrid používat
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

NexoBrid se používá u dospělých pacientů 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, než začnete přípravek NexoBrid používat

Přípravek NexoBrid se nesmí používat:

- jestliže jste alergický(á) na bromelainy
- jestliže jste alergický(á) na ananas
- jestliže jste alergický(á) na papain
- jestliže jste alergický(á) 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

- trpíte srdečním onemocněním;
- trpíte plicním onemocněním;

- jsou Vaše plíce poškozené nebo mohou být poškozené vdechováním kouře;
- jste alergický(á) na latex, včelí bodnutí nebo pyly olivovníku. Pokud ano, můžete mít po ošetření přípravkem NexoBrid alergické reakce;

Alergické reakce mohou například způsobit: dýchací obtíže, otoky, kopřivku, další kožní reakce, zarudnutí kůže, nízký krevní tlak, rychlou srdeční frekvenci a nepříjemné pocity v oblasti břicha, nebo kombinaci těchto účinků. Jestliže zaznamenáte jakékoli takové známky nebo příznaky, ihned informujte svého lékaře nebo poskytovatele péče.

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

V případě zasažení kůže, opláchněte přípravek NexoBrid vodou. Tím snížíte pravděpodobnost vzniku alergických reakcí na přípravek NexoBrid.

Použití přípravku NexoBrid k odstranění popálené tkáně může mít za následek horečku, zanícení rány nebo infekci rány a třeba i celkovou infekci. Pravděpodobně budete pravidelně sledován(a) ohledně těchto stavů. Mohou Vám být podávány léčivé přípravky k prevenci nebo léčbě infekcí.

Přípravek NexoBrid může snižovat schopnost srážení Vaší krve, což má za následek zvýšené riziko krvácení. Přípravek NexoBrid se musí používat s opatrností, pokud máte sklon ke krvácení, žaludeční vřed, otravu krve nebo jiné onemocnění, které by Vám mohlo způsobit krvácení. Po ošetření přípravkem NexoBrid může Váš lékař kontrolovat hladinu srážlivosti Vaší 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.

NexoBrid se nesmí používat u chemických popálenin, kontaminovaných popálenin a popálenin, kde by přípravek NexoBrid mohl přijít do styku s cizími materiály (jako jsou například implantáty, kardiostimulátory a cévní zkratky „shunty“) nebo velkými cévami, očima či jinými důležitými částmi těla.

Děti a dospívající

Přípravek NexoBrid není indikován pro použití u pacientů ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek NexoBrid

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Váš lékař bude opatrný a bude sledovat známky sníženého srážení krve nebo krvácení, když předepisuje jiné léčivé přípravky, které mají vliv na srážení krve, protože přípravek NexoBrid může snižovat srážení krve.

Přípravek NexoBrid může:

- zvyšovat účinek některých léků, které se inaktivují působením jaterního enzymu 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 některé formy zánětů),
 - fluvastatin (používaný k léčbě vysokého cholesterolu),
 - pioglitazon, rosiglitazon, repaglinid tolbutamid a glipizid (používané k léčbě cukrovky),
 - paklitaxel a sorafenib (používané k léčbě rakoviny),
 - torasemid (používaný ke zvýšení močení),
 - ibuprofen (používaný k léčbě horečky, bolesti a některých forem zánětu),
 - losartan (používaný k léčbě vysokého krevního tlaku),

- celecoxib (používaný k léčbě některých forem zánětu),
- warfarin (používaný ke snížení srážení krve), a
- fenytoin (používaný k léčbě epilepsie).
- zesílit Vaši reakci na léky proti rakovině fluorouracil a vinkristin.
- způsobit nechtěný pokles krevního tlaku, pokud jste léčen(a) léky známými jako ACE inhibitory, které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku a léčbě dalších stavů.
- zvyšovat ospalost, pokud se používá zároveň s léky, které mohou způsobovat ospalost. Jedná se o léky jako např. léky na spaní, tzv. trankvilizéry, některé léky proti bolesti a léky k léčbě deprese

Jestliže nevíte, zda užíváte některý z výše zmiňovaných léků, zeptejte se svého lékaře, dříve než se přípravek NexoBrid začne používat.

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 dříve, než začnete tento přípravek používat.

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.

5 g prášku NexoBrid smíchaného v 50 g gelu se aplikuje na popáleninu v rozsahu 250 cm². Nechá se působit 4 hodiny a potom se odstraní. Druhá a následná aplikace se nedoporučuje.

- Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % (jedna osmina) celkového tělesného povrchu.

Pokyny k přípravě gelu NexoBrid jsou uvedeny na konci této 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 vlhká.
- 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 Vám bude 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 NexoBrid, lahev s gelem a připravený gel NexoBrid se smí používat pouze pro jednoho pacienta.

Jestliže bylo použito více přípravku NexoBrid

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

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání 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, otoky, kopřivku, zarudnutí kůže, nízký krevní tlak, rychlou srdeční frekvenci a pocit na zvracení, zvracení či žaludeční křeče, nebo kombinaci těchto účinků. Jestliže zaznamenáte jakékoli takové známky nebo příznaky nebo symptomy, ihned informujte svého lékaře nebo poskytovatele péče.

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

- horečka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- bolest (i když jsou podány léky proti bolesti nebo tišící bolest po odstranění popálené tkáně
- infekce popáleninové rány
- komplikace v ráně, mimo jiné: otevření rány, vysušení a rozklad rány a selhání správného hojení kožních štěpů (transplantátů)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás 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 lahve 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: 5 g po smíchání odpovídá 0,09 g/g koncentrátu proteolytických enzymů obohacených bromelainem. Dalšími složkami jsou: prášek: síran amonný a kyselina octová; 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 lahvičku s práškem a 1 lahvičku s gelem.

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

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Německo

Výrobce:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Německo

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

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH

Τηλ: +2111990962

Österreich

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

España

Polska

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.
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 se rekonstituovaný přípravek použít ihned po přípravě (během 15 minut).

Přípravek NexoBrid se nanáší na čistou vlhkou rannou plochu bez keratinu (po odstranění puchýřů), oblast rány musí být vlhká.

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 může být léčena přípravkem NexoBrid
- 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, 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 by mohly interferovat s aktivitou 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 v přímém kontaktu s přípravkem NexoBrid. Aby se zabránilo podráždění odřeného kůže nechtěným kontaktem s přípravkem NexoBrid a možnému krvácení z lůžka rány, je nezbytné chránit akutní oblasti rány, jako jsou například lacerace nebo odstranění 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 zůstat rána 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.
- Injekční lahvička s práškem NexoBrid se musí otevřít opatrným odtrhnutím hliníkového víčka, a odstraněním pryžové zátky.
- Při otvírání lahvičky s gelem se přesvědčte, zda je oddělen kroužek garantující neporušenost obalu 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 přenesení 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

- 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 nevniknul vzduch. V oblasti kontaktu s adhezivní bariérou jemně zatlačte na okluzivní krytí, abyste zajistili dobrou přilnavost mezi adhezivní bariérou a okluzivním filmem a aby ošetřovaná oblast byla tak zcela chráněna přípravkem NexoBrid
- Zakrytá rána se musí volně překrýt silnou vrstvou načechráněného krytí, které se připevní obvazem.
- Krytí musí zůstat na místě po dobu 4 hodin.

Odstranění 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.
- Musí se aplikovat obvaz namočený v antibakteriálním roztoku na dobu dalších 2 hodin.

Péče o ránu po débridementu

- Očištěná oblast se musí okamžitě překrýt dočasnými nebo trvalými kožními náhradami nebo krytím, aby se zabránilo vysychání nebo tvorbě pseudo-eschar a/nebo infekce.
- Dříve než 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. V literatuře jsou uvedeny případy alergických reakcí na bromelainy, včetně anafylaktických reakcí a jiných časných reakcí s projevy jako je bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce. Na to je potřeba při mísení prášku a gelu přípravku NexoBrid dávat pozor.

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.