

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NexoBrid 2 g prášok a gél na prípravu gélu
NexoBrid 5 g prášok a gél na prípravu gélu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna liekovka obsahuje 2 g alebo 5 g koncentrátu proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín, čo po zmiešaní zodpovedá 0,09 g/g koncentrátu proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín (alebo 2 g/22 g gélu alebo 5g/55g gélu).

Proteolytické enzýmy sú zmesou enzýmov zo stonky rastliny *Ananas comosus* (ananás).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a gél na prípravu gélu
Prášok je belavý až svetložltkasto-hnedý. Gél je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

NexoBrid je vo všetkých vekových skupinách indikovaný na odstránenie príškvaru u pacientov s hlbokými termickými popáleninami čiastočnej hrúbky kože a popáleninami celej hrúbky kože.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek majú aplikovať len vyškolení zdravotnícki pracovníci v špecializovaných popáleninových centrách.

Dávkovanie

Dospelí

2 g prášku v 20 g gélu sa aplikuje na 1 % celkového povrchu tela (*Total Body Surface Area*, TBSA), čo zodpovedá približne 180 cm² u dospelého pacienta s hrúbkou gélovej vrstvy 1,5 až 3 mm.

5 g prášku v 50 g gélu sa aplikuje na 2,5 % TBSA, čo zodpovedá približne 450 cm² u dospelého pacienta s hrúbkou gélovej vrstvy 1,5 až 3 mm.

NexoBrid sa nemá aplikovať na viac ako 15 % TBSA (pozri tiež časť 4.4, Koagulopatia).

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci (od narodenia do veku 18 rokov)

V prípade pediatrických pacientov vo veku 4 až 18 rokov sa NexoBrid nemá aplikovať na viac ako 15 % TBSA.

V prípade pediatrických pacientov vo veku 0 až 3 roky sa tento liek nemá aplikovať na viac ako 10 % TBSA.

Má sa ponechať v kontakte s ranou popáleniny po dobu 4 hodín. O použití tohto lieku na miestach, kde zostal príškvar po prvej aplikácii existujú len veľmi obmedzené informácie. Druhá a ďalšia aplikácia sa neodporúča.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Neexistujú žiadne informácie o použití u pacientov s poškodením obličiek. Títo pacienti sa majú starostlivo sledovať.

Porucha funkcie pečene

Neexistujú žiadne informácie o použití u pacientov s poškodením pečene. Títo pacienti sa majú starostlivo sledovať.

Starší pacienti

Skúsenosti u starších pacientov (>65 rokov) sú obmedzené. Nie je potrebné upravovať dávku.

Spôsob podania

Dermálne použitie.

Pred použitím prípravku je potrebné zmiešať prášok s gélom, čím sa vytvorí homogénny gél. Pokyny na miešanie nájdete v časti 6.6.

Po zmiešaní sa má gél aplikovať na čistú a vlhkú ranu bez rohoviny (pľuzgiere odstránené).

Každá injekčná liekovka, gél alebo rekonšituovaný gél sa má použiť len jednorazovo.

Lieky lokálne aplikované na miesto rany (napr. strieborná soľ sulfadiazínu alebo jódobaný povidón) musia byť odstránené a rana musí byť pred aplikáciou gélu očistená, pretože príškvár nasýtený liekmi a ich zvyškami znižuje jeho pôsobenie a znižuje jeho účinnosť.

Pokyny na prípravu lieku pred aplikáciou, pozri časť 6.6.

Opatrenia, ktoré sa majú urobiť pred manipuláciou s liekom alebo pred podaním lieku

Pri miešaní tohto liekového prášku s gélom sa vyžaduje správna manipulácia, vrátane nosenia rukavíc a ochranného odevu ako aj okuliarov chrániacich oči a chirurgickej masky (pozri časť 4.4). Prášok sa nesmie vdýchnuť, pozri časť 6.6.

Príprava pacienta a rany

Celkový rozsah rany, ktorá sa môže týmto liekom ošetriť je maximálne 15 % celkového povrchu tela (pozri tiež časť 4.4, Koagulopatia).

- Enzymatický debridement je bolestivá procedúra a vyžaduje si vhodnú analgéziu a/alebo anestéziu. Musí sa využiť spôsob tlmenia bolesti, ktorý sa bežne uplatňuje pri rozsiahlych prevázoch. Má sa s ním začať aspoň 15 minút pred aplikáciou tohto lieku.
- Rana sa musí dôkladne očistiť a odstrániť z nej povrchová rohovinová vrstva a pľuzgiere, pretože rohovina oddelí príškvár od priameho kontaktu s gélom a zabráni tak odstráneniu príškvaru.
- Obväz napustený antibakteriálnym roztokom sa musí aplikovať po dobu 2 hodín.
- Pred aplikáciou gélu sa musia odstrániť všetky lokálne aplikované antibakteriálne lieky. Zvyšné antibakteriálne lieky môžu znížiť pôsobenie tohto lieku znížením jeho účinnosti.
- V okolí miesta, z ktorého chcete odstrániť príškvár sa musí aplikovať (použitím dávkovača) sterilná parafínová adhezívna bariérová masť, niekoľko centimetrov mimo ošetrovanej oblasti. Parafínová vrstva nesmie prísť do styku s ošetrovanou oblasťou, aby sa nezakryl príškvár a neizoloval sa tak od priameho kontaktu s gélom.

Aby nedošlo k možnému podráždeniu pokožky pri neúmyselnom kontakte s gélom a možnému krvácaniu z lôžka rany, je potrebné akútne rany, ako sú tržné rany alebo escharotomické rezy, chrániť vrstvou sterilnej lekárskej masti alebo masťného obväzu (napr. parafínovej gázy).

- Popálenina sa musí pokropiť sterilným izotonickým roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Počas aplikácie je potrebné udržiavať ranu vlhkú.

Aplikácia lieku

- Navlhčíte ošetrovanú oblasť pokropením sterilným fyziologickým roztokom na oblasť ohraničenú masťou adhezívnou bariérou.
- Gél musí byť do 15 minút od zmiešania aplikovaný lokálne na zvlhčenú popáleninu v hrúbke 1,5 až 3 milimetrov.
- Rana sa musí následne prekryť sterilným okluzívnym filmovým obväzom, ktorý prilieha k sterilnému adhezívnemu bariérovému materiálu aplikovanému podľa uvedeného návodu (pozri *Príprava pacienta a rany*). Liek musí vyplňať celý okluzívny obväz a osobitnú pozornosť treba venovať tomu, aby pod okluzívnym obväzom nezostal vzduch. Jemným pritláčaním okluzívneho obväzu v oblasti kontaktu s adhezívnym bariérovým materiálom sa zabezpečí, že okluzívny film a sterilný adhezívny bariérový materiál budú k sebe priliehať a dosiahne sa úplné zachytenie gélu na ošetrovanom mieste.
- Ošetrovaná rana sa musí prekryť voľným, hrubým nadýchaným obväzom udržiavaným na mieste bandážou.
- Obväz musí zostať na mieste po dobu 4 hodín.

Odstránenie lieku

- Odstránenie tohto lieku je bolestivá procedúra a vyžaduje si vhodnú analgéziu a/alebo anestéziu. Najmenej 15 minút pred odstránením gélu sa musia podať vhodné preventívne analgetické lieky.
- Po 4 hodinách liečby týmto liekom sa musí použitím aseptickkej techniky odstrániť okluzívny obväz.
- Použitím sterilného nástroja s tupými hranami (napr. drevená špachtľa) sa musí odstrániť adhezívny bariérový materiál.
- Z rany sa musí odstrániť rozpustený prískev, a to zotretím sterilnou pomôckou s tupými hranami.
- Rana sa musí najprv dôkladne utrieť veľkou sterilnou suchou gázou alebo obrúskom, potom sterilnou gázou alebo obrúskom napusteným sterilným izotonickým roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Ošetrovaná plocha sa musí trieť, kým sa neobjaví ružovkastý povrch s krváčajúcimi miestami alebo belavým tkanivom. Trením sa na miestach, kde ešte zostal prískev, prichytený nerozpustený prískev neodstráni.
- Obväz napustený antibakteriálnym roztokom sa musí aplikovať po dobu ďalších 2 hodín.

Starostlivosť o ranu po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva (debridement)

- Plocha vyčistená formou debridementu musí byť okamžite zakrytá dočasnými alebo trvalými kožnými náhradami alebo obväzom, aby sa zabránilo vysychaniu a tvorbe pseudopriškvaru a infekcie.
- Pred použitím trvalého kožného krytia alebo dočasnej kožnej náhrady na čerstvo enzymaticky vyčistenej ploche sa musí aplikovať gáza, ktorá sa má namočiť a nechať na rane vyschnúť.
- Pred použitím štetu alebo hlavného obväzu musí byť po odstránení nezdravého tkaniva lôžko rany očistené a osviežené, napr. očistením kefkou alebo zoškrabaním, aby sa umožnilo priliehanie k obväzu.
- U rán s hlbokými popáleninami celej hrúbky kože je po ich vyčistení potrebné čo najskôr vykonať autotransplantáciu kože. Krátko po vyčistení rany treba pozorne zvážiť aj aplikáciu trvalého kožného krytia (napr. autoštetu) na hlboké popáleniny čiastočnej hrúbky kože (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, ananás alebo papáju/papaín (pozri tiež časť 4.4), alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie precitlivosti

Je potrebné vziať do úvahy schopnosť tohto lieku (proteínový prípravok) spôsobiť senzibilizáciu. U pacientov, u ktorých sa uskutočnil debridement týmto liekom, boli hlásené prípady závažných alergických reakcií, vrátane anafylaxie (prejavujúce sa ako vyrážka, erytém, hypotenzia, tachykardia) (pozri časť 4.8). V týchto prípadoch bol kauzálny vzťah k tomuto lieku považovaný za možný, ale treba tiež zvážiť možnú alergiu na súbežne podávané lieky ako sú opioidné analgetiká.

V literatúre boli hlásené alergické reakcie na inhalovaný bromelaín (vrátane anafylaktických reakcií a iných reakcií okamžitého typu s prejavmi ako je bronchospazmus, angioedém, žihľavka a slizničné a gastrointestinálne reakcie). V štúdií hodnotiacej množstvo častíc prítomných vo vzduchu počas prípravy tohto lieku sa nepreukázalo žiadne pracovné riziko.

Okrem toho boli hlásené alergické kožné reakcie oneskoreného typu (cheilitída) po dlhodobej dermálnej expozícii (ústna voda) a prípady podozrenia na senzibilizáciu po orálnej expozícii a po opakovanej expozícii dýchacích ciest pri práci.

Pred podaním je potrebné stanoviť prítomnosť alergie v anamnéze (pozri časti 4.3 a 6.6).

Kontakt s kožou

Aby sa znížila pravdepodobnosť senzibilizácie kože, v prípade kontaktu s kožou sa má tento liek vypláchnuť vodou (pozri časť 6.6).

Skrížená precitlivenosť

V literatúre bola zaznamenaná skrížená precitlivenosť medzi bromelaínom a papájou/papaínom, ako aj latexovými proteínmi (známa ako latexový ovocný syndróm), včelím jedom a peľom olivovníka.

Analgézia

Enzymatický debridement je bolestivá procedúra a môže sa vykonávať len po podaní vhodnej analgézie a/alebo anestézie.

Popáleniny, pre ktoré sa použitie tohto lieku neodporúča

Túto liečbu sa neodporúča používať:

- na prenikajúce popáleniny, pri ktorých sú, alebo by mohli byť, cudzie materiály (napr. implantáty, kardiostimulátory a shuny) a/alebo na vitálne štruktúry (napr. väčšie cievy, oči) počas debridementu odhalené;
- na chemické popáleniny;
- na rany znečistené rádioaktívnymi alebo inými nebezpečnými látkami, aby sa zabránilo nepredvídateľným reakciám na liek a zvýšenému riziku šírenia škodlivej látky;
- popáleniny na chodidlách u diabetických pacientov a pacientov s okluzívnym vaskulárnym ochorením.
- popáleniny elektrickým prúdom.

Popáleniny, s ktorými sú obmedzené alebo nie sú žiadne skúsenosti

Neexistujú žiadne skúsenosti s použitím tohto lieku na:

- perineálnych a genitálnych popáleninách.

Použitie u pacientov s kardiopulmonálnym a pulmonálnym ochorením

U pacientov s kardiopulmonálnym a pulmonálnym ochorením vrátane pulmonálnych popáleninových úrazov a suspektných pulmonálnych popáleninových úrazov je potrebné používať tento liek opatrne.

Použitie u pacientov s kŕčovými žilami

Tento liek sa má používať s opatrnosťou v oblastiach s kŕčovými žilami, aby sa zabránilo erózii steny žíl a riziku krvácania.

Popáleniny tváre

Existujú hlásenia v literatúre o úspešnom použití tohto lieku na popáleninách tváre. Chirurgovia špecializovaní na popáleniny, ktorí nemajú skúsenosti s používaním tohto lieku, nemajú začínať s jeho používaním na popáleninách tváre. U týchto pacientov sa musí tento liek používať opatrne.

Ochrana očí

Musí sa zabrániť priamemu kontaktu s očami. Pri liečbe popálenín tváre sa musia oči starostlivo chrániť pomocou mastnej očnej masti na očiach a adhezívnej bariéry z vazelíny okolo očí na izoláciu a zakrytie očí okluzívnym filmom.

V prípade kontaktu s očami, vyplachujte postihnuté oči veľkým množstvom vody po dobu najmenej 15 minút. Pred debridementom a po ňom sa odporúča oftalmologické vyšetrenie.

Systémová absorpcia

Koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín sa z popálenín vstrebáva systémovo (pozri časť 5.2).

O použití u pacientov s pokrytím viac ako 15 % celkového povrchu tela existujú len obmedzené farmakokinetické údaje. Z bezpečnostných dôvodov (pozri tiež časť 4.4, Koagulopatia) sa tento liek nemá aplikovať na viac ako 15 % celkového povrchu tela (*Total Body Surface Area*, TBSA) u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 4 až 18 rokov.

U pediatrických pacientov vo veku 0 až 3 roky sa tento liek nemá aplikovať na viac ako 10 % TBSA.

Prevenca komplikácií s ranou

Pri použití tohto lieku je potrebné dodržiavať všeobecné zásady správneho ošetrovania popáleniny, vrátane správneho prekrytia rany u exponovaného tkaniva (pozri časť 4.2).

V klinických štúdiách sa rany s viditeľnými zvyškami kože nechali zahojiť spontánnou epitelizáciou. V niekoľkých prípadoch nedošlo k adekvátnemu zahojeniu a neskôr bola potrebná autotransplantácia, čo viedlo k oneskoreniu v uzavretí rán, ktoré sa môže spájať so zvýšeným rizikom vzniku komplikácií súvisiacich s ranou. Preto je u rán s hlbokými popáleninami celej hrúbky kože, ktoré sa nebudú včas spontánne hojiť epitelizáciou, potrebné po ich vyčistení týmto liekom čo najskôr vykonať autotransplantáciu kože (pozri časť 5.1). Krátko po vyčistení rany týmto liekom treba pozorne zvážiť aj aplikáciu trvalého kožného krytia (napr. autoštep) na hlboké popáleniny čiastočnej hrúbky kože (pozri časti 4.2 a 4.8).

Tak ako v prípade chirurgicky vyčisteného lôžka rany, aby sa zabránilo vysychaniu a tvorbe pseudopriškvaru a/alebo infekcie, musí byť plocha vyčistená formou debridementu okamžite zakrytá dočasnými alebo trvalými kožnými náhradami alebo obvazom. Pri použití trvalého kožného krytia (napr. autoštep) alebo dočasnej kožnej náhrady (napr. aloštep) na čerstvo enzymaticky vyčistenej

plochu je potrebné venovať pozornosť očisteniu a osvieženiu vyčisteného lôžka rany, napríklad očistením kefkou alebo zoškrabaním, aby sa umožnilo priliehanie k obväzu.

Koagulopatia

Zníženie zhlukovania krvných doštičiek a plazmatických hladín fibrinogénu a mierny nárast parciálneho tromboplastínového a protrombínového času boli uvádzané v literatúre ako možné účinky po perorálnom podaní bromelaínu. Údaje z *in vitro* štúdií a zo štúdií na zvieratách naznačujú, že bromelaín môže takisto podporiť fibrinolýzu. Počas klinického vývoja tohto lieku nič nenasvedčovalo tomu, že by bol zvýšený sklon ku krvácaniu alebo krvácaniu v mieste debridementu.

Liečba sa nemá používať u pacientov s nekontrolovanými poruchami zrážanlivosti. U pacientov podstupujúcich antikoagulačnú liečbu alebo liečených inými liekmi ovplyvňujúcimi zrážanlivosť a u pacientov s nízkym počtom krvných doštičiek a zvýšeným rizikom krvácania z iných príčin, ako sú peptické vredy žalúdka a sepsa, sa má používať opatrne.

U pacientov sa majú sledovať prípadné príznaky koagulačných abnormalít a prejavy krvácania.

Klinické monitorovanie

Okrem rutinných vyšetrení vykonávaných u popálených pacientov (napr. meranie základných životných funkcií, stav objemu krvi, tekutín a elektrolytov, kompletné vyšetrenie krvného obrazu, hladiny sérového albumínu a pečeneových enzýmov) sa má u pacientov ošetrovaných týmto liekom sledovať aj:

- zvýšenie telesnej teploty.
- príznaky lokálnych a systémových zápalových a infekčných procesov.
- stavy, ktoré by mohli urýchliť alebo zhoršiť analgetická premedikácia (napr. rozťahnutie žalúdka, nevoľnosť a riziko náhleho vracania, zápcha) alebo antibiotická profylaxia (napr. hnačka).
- príznaky lokálnych alebo systémových alergických reakcií.
- možné účinky na hemostázu (pozri vyššie).

Odstránenie lokálne aplikovaných antibakteriálnych liekov pred aplikáciou tohto lieku

Všetky lokálne aplikované antibakteriálne lieky musia byť pred aplikáciou tohto lieku odstránené. Zvyšné antibakteriálne lieky znižujú pôsobenie tohto lieku znížením jeho účinnosti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Lieky, ktoré ovplyvňujú koaguláciu

Zníženie zhlukovania krvných doštičiek a plazmatických hladín fibrinogénu, a mierny nárast parciálneho tromboplastínového a protrombínového času boli hlásené ako možné účinky po perorálnom podaní bromelaínu. Údaje z *in vitro* štúdií a zo štúdií na zvieratách naznačujú, že bromelaín môže takisto podporiť fibrinolýzu. Preto je pri predpisovaní súbežne podávaných liekov, ktoré majú vplyv na zrážanlivosť, potrebná opatrnosť a sledovanie (pozri tiež časť 4.4).

Substráty CYP2C8 a CYP2C9

Po vstrebaní je liek inhibítorom cytochrómu P450 2C8 (CYP2C8) a P450 2C9 (CYP2C9). To je potrebné vziať do úvahy, keď sa tento liek používa u pacientov užívajúcich substráty CYP2C8 (vrátane amiodarónu, amodiachinu, chlóróchínu, fluvastatínu, paklitaxelu, pioglitazónu, repaglinidu, a torasemidu) a substráty P 450 2C9 (vrátane ibuprofénu, tolbutamidu, glipizidu, losartanu, celekoxibu, warfarínu a fenytoínu).

Lokálne antibakteriálne lieky

Lokálne aplikované antibakteriálne lieky (napr. strieborná soľ sulfadiazínu alebo jódovaný povidón) môžu znížiť účinnosť tohto lieku (pozri časť 4.4).

Fluorouracil a vinkristín

Bromelaín môže zvýšiť účinky fluorouracilu a vinkristínu. Pacienti sa majú sledovať z hľadiska zvýšenej toxicity.

ACE inhibítory

Bromelaín môže zvýšiť hypotenzívny účinok inhibítorov ACE, čo spôsobuje väčšie zníženie krvného tlaku, než sa očakáva. U pacientov liečených inhibítormi ACE sa má monitorovať krvný tlak.

Benzodiazepíny, barbituráty, narkotiká a antidepresíva

Bromelaín môže zvýšiť ospalosť spôsobenú niektorými liekmi (napr. benzodiazepínmi, barbiturátmi, narkotikami a antidepresívami). Pri určení dávky týchto liekov sa má táto skutočnosť brať do úvahy.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u detí/dospievajúcich.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné na to, aby sa dalo správne posúdiť, či tento liek môže narušiť embryonálny/fetálny vývoj (pozri časť 5.3).

Keďže bezpečnosť používania lieku počas gravidity nebola zatiaľ stanovená, neodporúča sa ho používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín alebo jeho metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčenie sa má prerušiť aspoň na 4 dni od zahájenia aplikácie NexoBridu.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie účinkov tohto lieku na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V združenej dospeléj populácii zo štúdií MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010 v skupine s týmto liekom (celkovo 203 pacientov) sú najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami horúčka a bolesť (frekvencia výskytu 13,3 % a 3,9 %, v uvedenom poradí).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v združenej pediatrickej populácii (0 až 18 rokov) (celkovo 89 pacientov) zo štúdií MW2004, MW2008 a MW2012 v skupine s liekom boli horúčka a bolesť (frekvencia výskytu 16,9 % a 7,9 %, v uvedenom poradí).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií do 3 mesiacov po uzavretí rany

Nasledujúce definície sa vzťahujú na ďalej používanú terminológiu frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie vyjadrujú použitie tohto lieku pri odstraňovaní prískvaru z hlbokých popálenín čiastočnej hrúbky kože alebo popálenín celej hrúbky kože v liečebnom režime s lokálnou antibakteriálnou profylaxiou, odporúčanou analgéziou/anestéziou a pokrytím rany po aplikácii liečby okluzívnym obvazom po dobu 4 hodín na zachytenie tohto lieku na rane.

Infekcie a nákazy

Časté: infekcia rany vrátane celulitídy*

Poruchy imunitného systému

Časté: nezávažné alergické reakcie ako je vyrážka^a

Neznáme: závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie^a

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: tachykardia*

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: komplikácie s ranou*, lokálna vyrážka, lokálny pruritus

Menej časté: intradermálny hematóm

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: pyrexia/hypertermia*

Časté: lokálna bolesť*

*Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií nižšie.

^a pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Horúčka a hypertermia

V združenej dospeljej populácii zo štúdií MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010, v ktorých sa vykonávalo rutinné antibakteriálne namáčanie ošetrovanej oblasti pred aplikáciou a po aplikácii tohto lieku (pozri časť 4.2), bola horúčka, hypertermia a zvýšená telesná teplota hlásená u 13,3 % dospelých pacientov liečených týmto liekom oproti 9,7 % pacientov liečených v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prvých štúdiách bez antibakteriálneho namáčania (štúdie MW2001 a MW2002) bola horúčka alebo hypertermia hlásená u 35,1 % dospelých pacientov liečených týmto liekom oproti 8,6 % dospelých pacientov so štandardnou starostlivosťou.

V združenej pediatrickej populácii zo štúdií MW2004, MW2008 a MW2012 s rutinným antibakteriálnym namáčaním pred a po liečbe bola horúčka-pyrexia alebo hypertermia hlásená u 16,9 % pacientov liečených týmto liekom oproti 9,3 % pacientov liečených v súlade so štandardnou starostlivosťou.

Lokálna bolesť

V združenej populácii dospelých pacientov zo štúdií MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010, kde bola používaná preventívna analgézia (podľa špecifikácií v časti 4.2), boli nežiaduce účinky súvisiace

s bolesťou hlásené u 3,9 % pacientov liečených týmto liekom oproti 3,5 % pacientov liečených v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prvých štúdiách pred implementáciou preventívnych opatrení (štúdie MW2001 a MW2002) zahrňajúcich dospelých pacientov, kde bola analgézia poskytnutá na požiadanie, bola bolesť hlásená u 23,4 % pacientov liečených týmto liekom a u 5,7 % v skupine so štandardnou starostlivosťou. V združenej pediatrickej populácii zo štúdií MW2004, MW2008 a MW2012 (po implementácii preventívnych opatrení), bola bolesť hlásená u 7,9 % pacientov liečených týmto liekom oproti 9,3 % pacientom so štandardnou starostlivosťou.

Infekcia rany

V združených štúdiách u dospelých s rutinným antibakteriálnym namáčaním ošetrovanej oblasti pred aplikáciou a po aplikácii lieku (štúdie MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010) bola frekvencia výskytu infekcie rany vyššia v skupine so štandardnou starostlivosťou: 5,9 % v skupine s liekom oproti 6,3 % v skupine so štandardnou starostlivosťou a frekvencia výskytu celulitídy bola 1,1 % v skupine so štandardnou starostlivosťou oproti 0,6 % v skupine s liekom.

V združenej pediatrickej populácii zo štúdií MW2004, MW2008 a MW2012 bola infekcia rany hlásená u 1,1 % pacientov v skupine s liekom oproti 8,1 % pacientov v skupine so štandardnou starostlivosťou.

Komplikácie s ranou

Hlásené komplikácie s ranou zahŕňali nasledujúce: prehlbenie rany, vysušenie rany, znovuočtovorenie rany, strata štepu/zlyhanie štepu.

V združených štúdiách dospeléj populácie z fázy 2 a 3 zahrňajúcich štúdie pred a po implementácii antibakteriálneho namáčania (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010) zahrňajúcich 280 pacientov liečených týmto liekom a 179 pacientov liečených štandardnou starostlivosťou sa hlásili nasledujúce frekvencie výskytu (liek oproti štandardnej starostlivosti): komplikácie s ranou: u 3,2 % oproti 1,7 %, rozklad rany 1,1 % oproti 0,6 %, zlyhanie kožného štepu/strata štepu 2,9 % oproti 2,2 %.

V združenej pediatrickej populácii zo štúdií MW2004, MW2008 a MW2012 bola hlásená podobná frekvencia výskytu komplikácií rany (liek oproti štandardnej starostlivosti): 5,6 % oproti 5,8 %, zlyhanie kožného štepu/strata štepu v skupine s týmto liekom oproti skupine so štandardnou starostlivosťou: 1,1 % oproti 2,4 %.

Tachykardia

V združených štúdiách dospeléj populácie fázy 2 a 3 (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 a MW2010) sa u 2,9 % pacientov vyskytla tachykardia v časovej blízkosti s liečbou týmto liekom. Tachykardia nebola hlásená v skupinách so štandardnou starostlivosťou a gélovým nosičom. V združenej pediatrickej populácii zo štúdií MW2004, MW2008 a MW2012 bola tachykardia hlásená s nižším výskytom u pacientov liečených liekom (1,1 %) v porovnaní s pacientmi liečenými štandardnou starostlivosťou (3,5 %).

Majú sa zväziť alternatívne príčiny tachykardie (napr. celkový stav popálenia, procedúry spôsobujúce bolesť, horúčka a dehydratácia).

Pediatrická populácia

Skúsenosti z klinického skúšania u pediatrických pacientov (vo veku od novorodencov do 18 rokov) zahrňajú použitie tohto lieku vo vyhradenej štúdii kontrolovanej štandardnou starostlivosťou (MW2012), v ktorej bolo tomuto lieku vystavených 69 pacientov (vekové rozmedzie novorodenci – 18 rokov, pozri časť 5.1 pre vekové rozloženie) a použitie u pediatrických pacientov v štúdiách MW2004 a MW2008, ktoré zahŕňali 17 a 3 pediatrických pacientov, v tomto poradí (vekové rozmedzie 4 až 17 rokov).

Celkovo je bezpečnostný profil u pediatrických pacientov podobný bezpečnostnému profilu u dospelých.

Vzhľadom na nízky počet nežiaducich reakcií hlásených v každej vekovej skupine nie je možné vyvodit' platné závery týkajúce sa potenciálnych rozdielov v bezpečnostnom profile súvisiacich s vekom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Liečba koncentrátom proteolytických enzýmov obohateným o bromelaín, pripraveným v pomere 1:5 (prášok – gél) (0,16 g na 1 g zmiešaného gélu) u pacientov s hlbokými popáleninami čiastočnej hrúbky kože a/alebo popáleninami celej hrúbky kože v rámci klinickej štúdie nevedla k výrazne odlišným záverom týkajúcim sa bezpečnosti v porovnaní s liečbou koncentrátom proteolytických enzýmov obohateným o bromelaín, pripraveným v pomere 1:10 (prášok - gél) (0,09 g na 1 g zmiešaného gélu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na hojenie rán a vredov, proteolytické enzýmy;
ATC kód: D03BA03

Mechanizmus účinku

Zmes enzýmov v tomto lieku rozpúšťa prískvar popáleniny. Špecifické zložky zodpovedné za tento účinok neboli zistené. Hlavnou zložkou je stonkový bromelaín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Počas klinického vývoja bolo koncentrátom proteolytických enzýmov obohateným o bromelaín liečených celkom 536 pacientov.

Štúdia DETECT (MW2010) - (fáza 3b)

Toto bola randomizovaná, kontrolovaná štúdia s tromi skupinami, zaslepená pre hodnotiaceho porovnávajúca tento liek so štandardnou starostlivosťou a liečbou gélovým nosičom u dospelých pacientov s hlbokými termickými popáleninami čiastočnej hrúbky kože a/alebo termickými popáleninami celej hrúbky kože. Štandardná starostlivosť zahŕňala chirurgický a iný ako chirurgický spôsob odstránenia prískvaru podľa rozhodnutia skúšajúceho.

Účastníci v skupine s liekom a gélovým nosičom, ktorí mali zvyšky prískvaru po období lokálnej liečby, boli ošetrení štandardnou starostlivosťou.

Celkovo bolo randomizovaných 175 účastníkov v pomere 3:3:1 (tento liek: štandardná starostlivosť : gélový nosič) a liečených bolo 169 účastníkov. Priemerný vek bol 41 rokov, 70 % účastníkov boli muži a 30 % ženy.

Do štúdie bolo zaradených šestnásť pacientov vo veku ≥ 65 rokov (9,1 %). Sedem (7) (9,3 %) pacientov v skupine s liekom, 5 (6,7 %) pacientov v skupine so štandardnou starostlivosťou a 4 (16 %) pacienti v skupine s gélovým nosičom. Účastníci mali jednu alebo viac cieľových rán (*target wound*, TW), ktoré mali byť ošetrené na odstránenie prískvaru. Priemerné percento povrchu tela (*body surface area*, BSA) všetkých TW na účastníka bolo 6,1 %. Väčšina účastníkov (82 %) mala jednu až dve TW.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola frekvencia dosiahnutia úplného (> 95 %) odstránenia prískvaru v porovnaní s gélovým nosičom. Sekundárny cieľový ukazovateľ zahŕňal čas do úplného odstránenia prískvaru, incidencia chirurgickej excízie a straty krvi spojennej s debridementom

v porovnaní so štandardnou starostlivosťou. Čas do úplného uzavretia rany, dlhodobá kozméza a merania funkcie podľa modifikovanej škály pre hodnotenie jaziev (*Modified Vancouver Scar Scale*, MVSS) po 12-mesačnom období sledovania sa analyzovali ako bezpečnostné ukazovatele.

Výskyt dosiahnutia úplného odstránenia príškvaru v štúdií DETECT Study

	NexoBrid (OP/N)	Gélový nosič (OP/N)	Hodnota p
Výskyt dosiahnutia úplného odstránenia príškvaru	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

OP = Odstránenie príškvaru

V porovnaní so štandardnou starostlivosťou viedol tento liek k významným zníženiam miery potreby chirurgického odstraňovania príškvaru (tangenciálny/malý/avulzia/Versajet a/alebo excízia dermabráziou), času do úplného odstránenia príškvaru a skutočnej straty krvi súvisiacej s odstraňovaním príškvaru, ako je ukázané nižšie. V populácii starších pacientov sa pozorovala podobná účinnosť pri odstraňovaní príškvaru.

Výskyt potreby chirurgickej excízie príškvaru, čas do úplného odstránenia príškvaru a strata krvi v štúdií DETECT

	NexoBrid (N=75)	Štandardná starostlivosť (N=75)
Výskyt potreby chirurgickej excízie (počet pacientov)	4,0 % (3)	72,0 % (54)
Medián času do úplného odstránenia príškvaru	1,0 deň	3,8 dňa
Strata krvi súvisiaca s odstraňovaním príškvaru	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml

Dlhodobé údaje (12 a 24 mesiacov po uzavretí rany)

Skúšanie fázy 3 (DETECT) zahŕňalo dlhodobé sledovanie na vyhodnotenie kozmézy a funkcie pri kontrolách po 12 a 24 mesiacoch. V 12. mesiaci preukázalo hodnotenie jazvy pomocou modifikovaného skóre jaziev (*Modified Vancouver Scar Score*, MVSS) výsledky porovnateľné medzi týmto liekom, štandardnou starostlivosťou a gélovým nosičom, s priemernými skóre 3,70; 5,08 a 5,63 v uvedenom poradí. V 24. mesiaci boli skóre MVSS 3,04; 3,30 a 2,93, v uvedenom poradí. Štatistické analýzy naznačovali porovnateľnosť (preddefinovaná hranica porovnateľnosti 1,9 bodov) liečby týmto liekom v porovnaní so štandardnou starostlivosťou a preukázali, že liečba týmto liekom nemá klinicky významné škodlivé účinky na kozmézu ani funkciu jazvy po popálení v porovnaní so štandardnou starostlivosťou 24. mesiacov po uzavretí jazvy.

Merania funkčnosti a kvality života v 12. a 24. mesiaci boli podobné vo všetkých liečebných skupinách. Priemerné skóre na stupnici funkčnosti dolnej končatiny (*Lower Extremity Functional Scale*, LEFS), priemerné skóre QuickDASH, hodnotenia rozsahu pohyblivosti (*Range Of Motion*, ROM) ako aj dlhodobá kvalita života meraná podľa EQ-5D VAS (vizuálna analógová stupnica) a stručnej stupnice zdravia špecifického pre popáleniny (*Burn Specific Health Scale-Brief*, BSHS-B) boli medzi liečebnými skupinami podobné.

Kardiálna bezpečnosť

V podštúdií srdcovej bezpečnosti sa použili EKG až 150 pacientov na vyhodnotenie možných účinkov tohto lieku na parametre EKG. Štúdia nepreukázala žiadny jasný účinok tohto lieku na srdcovú frekvenciu, interval PR, trvanie QRS (srdcová depolarizácia) ani srdcovú repolarizáciu (QTc). Nevyskytli sa žiadne klinicky významné morfológické zmeny v EKG naznačujúce rizikový signál.

Bola to randomizovaná, multicentrická, medzinárodná otvorená, potvrdzujúca štúdia fázy 3 hodnotiaca účinnosť tohto lieku v porovnaní so štandardnou starostlivosťou u hospitalizovaných pacientov s hlbokými termickými popáleninami čiastočnej hrúbky kože a termickými popáleninami celej hrúbky kože pokrývajúcimi 5 až 30 % TBSA, avšak s celkovou plochou popálenín najviac 30 % TBSA. Priemerná ošetrovaná plocha cieľovej rany v % TBSA bola $5,1 \pm 3,5$ pre tento liek a $5,2 \pm 3,4$ pre štandardnú starostlivosť.

V skupine liečenej týmto liekom bolo vekové rozpätie 4,4 až 55,7 rokov. Vekové rozpätie v skupine so štandardnou starostlivosťou bolo 5,1 až 55,7 rokov.

Koprimárnymi cieľovými ukazovateľmi analýzy účinnosti boli:

- percentuálny podiel hlbokých popálenín čiastočnej hrúbky kože vyžadujúcich excíziu alebo dermabráziu, a
- percentuálny podiel hlbokých popálenín čiastočnej hrúbky kože, u ktorých sa vykonala autotransplantácia.

Druhý koprimárny cieľový ukazovateľ možno zhodnotiť len pri hlbokých popáleninách čiastočnej hrúbky kože bez plôch s popáleninami celej hrúbky kože, pretože popáleniny celej hrúbky kože vždy vyžadujú transplantáciu.

Údaje o účinnosti vygenerované v rámci tejto štúdie pre všetky vekové skupiny dohromady a údaje získané z analýzy podskupiny detí a dospievajúcich sú zhrnuté nižšie.

	NexoBrid	Štandardná starostlivosť	Hodnota p
Hlboké rany čiastočnej hrúbky kože vyžadujúce excíziu alebo dermabráziu (chirurgický zákrok)			
Počet rán	106	88	
% rán vyžadujúcich chirurgický zákrok	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% plochy rán, na ktorých bola vykonaná excízia alebo dermabrázia ¹ (priemer $\pm$ SD (SD – standard deviation, štandardná odchýlka)	$5,5 \% \pm 14,6$	$52,0 \% \pm 44,5$	<0,0001
Hlboké rany čiastočnej hrúbky, na ktorých sa vykonala autotransplantácia*			
Počet rán	106	88	
% autotransplantovaných rán	17,9 %	34,1 %	0,0099
% plochy rán, na ktorých bola vykonaná autotransplantácia (priemer $\pm$ SD)	$8,4 \% \pm 21,3$	$21,5 \% \pm 34,8$	0,0054
Hlboké rany čiastočnej hrúbky kože a/alebo rany celej hrúbky kože vyžadujúce excíziu alebo dermabráziu (chirurgický zákrok)			
Počet rán	163	170	
% rán vyžadujúcich chirurgický zákrok	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% plochy rán, na ktorých bola vykonaná excízia alebo dermabrázia ¹ (priemer $\pm$ SD)	$13,1 \% \pm 26,9$	$56,7 \% \pm 43,3$	<0,0001
Čas do úplného uzavretia rany (čas od podpísania FIS**)			
Počet pacientov ²	70	78	
Počet dní do uzavretia poslednej rany (priemer $\pm$ SD)	$36,2 \pm 18,5$	$28,8 \pm 15,6$	
Čas do úspešného odstránenia príškvaru			
Počet pacientov	67	73	

Počet dní (priemer $\pm$ SD) od získania súhlasu	0,8 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 5,8	
Pacienti, u ktorých nebolo zaznamenané úspešné odstránenie prískvaru	7	8	

¹ Merané pri prvom chirurgickom zákroku, ak bol vykonaný viac ako jeden chirurgický zákrok.

² Všetci randomizovaní pacienti, u ktorých boli k dispozícii údaje o úplnom uzavretí rany.

* Koncový cieľ možno zhodnotiť len pri hlbokých popáleninách čiastočnej hrúbky kože bez plôch s popáleninami celej hrúbky kože, pretože popáleniny celej hrúbky kože vždy vyžadujú transplantáciu.

** Formulár informovaného súhlasu.

Dlhodobé údaje

Dlhodobá tvorba jaziev a kvalita života u dospelých a detí, ktorí sa zúčastnili štúdie MW2004, boli hodnotené v neintervenčnej predlžovacej štúdii k štúdii MW2004, zaslepenej pre hodnotiaceho. Populácia 89 zaradených účastníkov zahŕňajúca 72 dospelých a 17 pediatrických pacientov (<18 rokov) bola reprezentatívna pre populáciu štúdie MW2004.

Hodnotenie jaziev po 2 - 5 rokoch pomocou MVSS preukázalo porovnateľné výsledky medzi študijnými skupinami s priemerným celkovým skóre 3,12 pri lieku oproti 3,38 pri štandardnej starostlivosti ($p = 0,88$).

Kvalita života sa hodnotila u dospelých pomocou dotazníka SF-36. Priemerné skóre pre rôzne parametre boli podobné v oboch skupinách. Celkové skóre fyzického komponentu (51,1 a 51,3 v uvedenom poradí) a skóre mentálneho komponentu (51,8 oproti 49,1 v uvedenom poradí) boli v oboch skupinách porovnateľné.

MW2012 Pediatrická štúdia (CIDS)

Táto štúdia je randomizovaná (1:1), otvorená, štúdia kontrolovaná štandardnou starostlivosťou s paralelnými skupinami u 145 hospitalizovaných účastníkov (0 až 18 rokov) s hlbokými termickými popáleninami čiastočnej hrúbky alebo celej hrúbky, ktoré postihujú 1 % až 30 % celkového povrchu tela (priemerná plocha cieľovej rany: 5,57 % TBSA). Účastníci boli randomizovaní na tento liek (2 g prášku v 20 g gélu na 180 cm² počas 4 hodín) alebo štandardnú starostlivosť (chirurgické a/alebo nechirurgické odstránenie prískvaru). Boli stanovené tri koprímárne koncové ukazovatele: medián času do úplného odstránenia prískvaru, % chirurgicky odstránenej plochy rany a kozméza a funkčnosť kože po 12 mesiacoch od uzavretia rany (skóre *Modified Vancouver Scar Scale*). Demografické údaje a hlavné výsledky sú prezentované v nasledujúcej tabuľke.

Celkovo bolo randomizovaných 145 pacientov a zahŕňalo celý analytický súbor (*full analysis set*, FAS): 72 v skupine s liekom a 73 v skupine so štandardnou starostlivosťou. Z nich 139 (95,9 %) pacientov bolo liečených a zahrnutých do bezpečnostného analytického súboru (*safety analysis set*, SAS): 69 (95,8 %) v skupine s liekom a 70 (95,9 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou.

Vekové rozloženie bolo nasledujúce (liek oproti štandardnej starostlivosti): 0 až 11 mesiacov: 4 oproti 4, 12 až 23 mesiacov: 19 oproti 18, 24 mesiacov až 3 roky: 15 oproti 15, 4 až 11 rokov: 25 oproti 25 a 12 až 18 rokov: 9 oproti 11.

Celkovo boli vek, etnický pôvod, výška, hmotnosť a index telesnej hmotnosti (BMI) pacientov medzi liečebnými skupinami podobné. Na úrovni pacientov bolo priemerné % TBSA cieľovej rany 5,85 % u pacientov v skupine s liekom oproti 5,30 % v skupine so štandardnou starostlivosťou.

Výsledky účinnosti:

V porovnaní so štandardnou starostlivosťou viedla liečba týmto liekom k významne kratšiemu mediánu času do úplného odstránenia prískvaru, významne menšiemu priemernému percentuálnemu

podielu plochy rany chirurgicky odstránenej na odstránenie príškvaru. Pacienti liečení týmto liekom mali menej chirurgických excízií v porovnaní so štandardnou starostlivosťou. (pozri tabuľku)

Dlhodobé výsledky (12 mesiacov)

S ohľadom na kozmézu a funkciu hodnotené po 12 mesiacoch, merané pomocou MVSS, bola preukázaná porovnateľnosť liečby týmto liekom v porovnaní so štandardnou starostlivosťou (p-hodnota <0,0001), pričom sa použilo rozpätie porovnateľnosti 1,9.

Pediatrická štúdia MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (N = 72)	Štandardná starostlivosť (N = 73)	p-hodnota
Vek (priemerný, SD)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Výsledky			
Čas do úplného odstránenia príškvaru			
Medián, dni (FAS)	0,99	5,99	0,0008
Percento chirurgicky vyrezanej plochy rany (FAS)			
Priemer ± SD (FAS)	1,5 ± 12,13	48,1 ± 46,58	< 0,0001
MVSS po 12 mesiacoch			
Priemer ± SD (FAS)	3,83 ± 2,876	4,86 ± 3,256	< 0,0001 (preukázaná porovnateľnosť)
Incidencia chirurgickej excízie (%)			
Podiel a počet pacientov, ktorí si vyžadovali chirurgickú excíziu na odstránenie príškvaru (FAS)*	8,33	64,38	
Priemerný čas do posledného uzavretia rany – pozorované údaje (dní)			
Priemer ± SD (FAS)	28,65 ± 16,56	27,74 ± 18,154	

*V analýze podskupín podľa vekovej skupiny sa v každej vekovej skupine konzistentne preukázala nadradenosť tohto lieku nad štandardnou starostlivosťou.

Priemerná zmena hemoglobínu po zákrokoch na odstránenie príškvaru na úrovni pacienta aj na úrovni zákroku bola nižšia u pacientov liečených liekom v porovnaní so štandardnou starostlivosťou.

Čas do dosiahnutia úplného uzavretia rany

Čas do dosiahnutia úplného (> 95 %) uzavretia rany na úrovni cieľovej rany bol porovnateľný medzi liečebnými skupinami s týmto liekom a štandardnou starostlivosťou. V združenej populácii dospelých bol odhadovaný medián času podľa Kaplan-Meiera do úplného uzavretia rany (zoskupené údaje cieľovej rany u pacienta), (tento liek [N=280] oproti štandardnej starostlivosti [N=179]): 32 (95 % IS: 29,0 – 34,0) dní oproti 28 (95 % IS: 24,0 – 29,0) dní, v tomto poradí.

V združenej pediatrickej populácii bol čas do dosiahnutia úplného (> 95 %) uzavretia rany na úrovni cieľovej rany porovnateľný v liečebných skupinách s týmto liekom a štandardnou starostlivosťou. Odhadovaný medián času podľa Kaplan-Meiera bol (tento liek [N=89] oproti štandardnej starostlivosti SOC (*standard of care*) [N=86]): 31 (95 % IS: 27,0 – 36,0) dní oproti 31 (95 % IS: 24,0 – 37,0) dní, v tomto poradí.

Výsledky z oboch populácií podporovali porovnateľnosť lieku so štandardnou starostlivosťou na základe 7-dňového rozsahu porovnateľnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospelá populácia

Absorpcia

Exploračné farmakokinetické analýzy sa vykonali u podskupiny pacientov liečených týmto liekom, ktorí sa zúčastnili štúdie MW2010 (DETECT).

U všetkých pacientov sa pozoroval dôkaz systémovej expozície v sére po topickom podaní tohto lieku. Vo všeobecnosti sa zdá, že sa absorbuje rýchlo, s mediánom hodnoty T_{max} 4,0 hodiny (trvanie liečebnej aplikácie). Expozícia tomuto lieku bola pozorovaná s kvantifikovateľnými sérovými koncentráciami po dobu 48 hodín po podaní dávky.

Výsledky pre expozíciu zo štúdie MW2010 sú uvedené v tabuľke nižšie.

Nie všetci pacienti mali merateľné hodnoty po 4 hodinách, preto u niektorých pacientov hodnoty AUC_{last} pokrývajú len 4 hodiny expozície oproti 48 hodinám expozície pri iných pacientoch. Existovala štatisticky významná korelácia medzi sérovými hodnotami C_{max} a AUC_{0-4} oproti dávke alebo % TBSA, čo naznačuje zvýšenie expozície závislé od dávky/ošetrovanej oblasti. Hĺbka liečenej rany má zanedbateľný vplyv na systémovú expozíciu.

Súhrn farmakokinetických parametrov* meraných u všetkých pacientov zo štúdie MW2010

ID štúdie	N	T_{max} Medián (rozsah) (h)	C_{max} (ng/ml)	C_{max} /Dávka (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	AUC_{0-4} /Dávka (h*ng/ml/g)	AUC_{last} (h*ng/ml)	AUC_{last} /Dávka (h*ng/ml/g)
MW2010	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Min=30,7) (Max=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2 500±2330	215±202

*Hodnoty sú hlásené ako priemer ± SD, s výnimkou hodnoty T_{max} , ktorá je hlásená ako medián (Min-Max).

AUC_{last} = plocha pod krivkou po posledný merateľný časový bod, AUC_{0-4} = plocha pod krivkou koncentrácie a času od časového bodu nula do časového bodu 4 h, C_{max} = maximálna pozorovaná koncentrácia, T_{max} = časový bod maximálnej pozorovanej koncentrácie.

Distribúcia

Podľa jednej literárnej správy sa približne 50 % bromelaínu v plazme viaže na ľudské plazmatické antiproteinázy $\alpha 2$ -makroglobulín a $\alpha 1$ -antichymotrypsín.

Eliminácia:

Priemerné hodnoty polčasu eliminácie boli v rozsahu medzi 12 a 17 hodinami, čo podporuje zníženú prítomnosť v sére 72 hodín po liečbe.

Pri hodnotení sa u väčšiny pacientov po 72 hodinách nezistili žiadne kvantifikovateľné koncentrácie.

Pediatrická populácia

Exploračné farmakokinetické analýzy sa vykonali vo farmakokinetickej (FK) podštúdiu štúdie MW2012 (CIDS). Analýzy sa vykonali na údajoch o koncentrácii lieku v sére oproti času.

FK vzorky krvi boli odobraté 16 pacientom liečených týmto liekom. Všetci pacienti boli liečení jednou aplikáciou.

Dôkaz systémovej expozície v sére bol pozorovaný u všetkých 16 pacientov, u ktorých boli k dispozícii FK vzorky. Koncentrácie sa zvyšovali relatívne rýchlo, s mediánom hodnôt T_{max} medzi 2 až 4 hodinami, čo zodpovedá obdobiu lokálneho podávania.

Systémová expozícia lieku bola v korelácii s aplikovanou lokálnou dávkou.

Výsledky expozície sú uvedené v tabuľke nižšie.

Súhrn FK parametrov meraných u pacientov zo štúdie MW2012

(Veko vá skupin a - roky)	N*	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /dáv ka (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ / dávka (h*ng/ml/ g)	AUClast (h*ng/ml)	AUClast/ dávka (h*ng/ml/ g)
<2 ^a	2	2,00	200	66,7	476	159	876	292
4-11 ^b	5	4,0 (2,0- 4,0)	205±169	32,8±23,9	416±259	67,9±44,7	2240±222 0	366±350
12-18 ^c	3	4,0 (2,0- 4,0)	180±114	19,2±7,50	499±315	53,3±20,4	1560±887	174±67,4

* Do hlavných FK analýz bolo zaradených desať účastníkov.

Eliminácia

Väčšina pacientov nemala po 48 hodinách žiadne kvantifikovateľné koncentrácie lieku, pričom po 72 hodinách neboli kvantifikovateľné koncentrácie u žiadneho pacienta.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Tento liek nespôsobil žiadne závažné podráždenie pri aplikácii na neporušenú kožu mini prasiatok, ale pri aplikácii na poškodenú (odretú) kožu spôsobil závažné podráždenie.

Jedna intravenózna infúzia roztoku pripravená z prášku tohto lieku bola u mini prasiatka v dávkach do 12 mg/kg dobre znášaná (s dosiahnutím plazmatických hladín predstavujúcich 2,5-násobok ľudskej plazmatickej hladiny po aplikácii navrhovanej klinickej dávky na 15 % celkového povrchu tela), ale vyššie dávky boli zjavne toxické, čo spôsobilo v niekoľkých tkanivách krvácanie. Opakované podávanie intravenózneho inokulu mini prasiatku v dávkach do 12 mg/kg každý tretí deň bolo dobre znášané u prvých štyroch injekciách, ale po zostávajúcich dvoch injekciách sa pozorovali závažné klinické príznaky toxicity (napr. hemorágie v niekoľkých orgánoch). Tieto účinky bolo možné pozorovať aj po 2-týždňovej rekonvalescencii.

Toxikologické nálezy lieku u mladých mini prasiatok boli podobné ako u dospelých. Lokálna aplikácia lieku (0,09 g/g) mladým prasiatkam (vo veku 2 mesiacov) nespôsobila žiadne relevantné lokálne a systémové toxikologické nálezy pri aplikácii na popáleniny v zložení a v dávkovacom režime relevantnom pre použitie lieku u ľudí. Po opakovaných intravenózných injekciách v dávkach 4, 8 a 12 mg/kg každý tretí deň u mladých mini prasiatok sa po piatej dávke na 10. deň zaznamenali súvisiace zmeny vo všetkých dávkových skupinách. Tieto nálezy zahŕňali kŕče a sčervenanie kože, ako aj nálezy ako zníženie aktivity, ťažkosti s dýchaním a ataxiu u niektorých zvierat. Na 10. deň po podaní dávky sa u liečených zvierat pozoroval trend predlžovania QT a QTc intervalov. Tieto hodnoty sa získali po významných klinických pozorovaniach opísaných vyššie.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov neprekázal tento intravenózne podávaný liek žiadnu nepriamu ani priamu toxicitu na vyvíjajúce sa embryo/plod. Hladiny expozície matky však boli značne nižšie ako maximálne hladiny hlásené v klinickom prostredí (10-500 násobne nižšie ako hodnota AUC u ľudí, 3-50 násobne nižšie ako hodnota C_{max} u ľudí). Vzhľadom k tomu, že tento liek bol u rodičovských zvierat zle tolerovaný, tieto štúdie nie sú pre posúdenie rizík u ľudí považované za relevantné. Pri skúmaní v štandardných *in vitro* a *in vivo* štúdiách nevykazoval tento liek žiadnu genotoxickú aktivitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

síran amónny
kyselina octová

Gél

karbomér 980
bezvodý fosforečnan disodný
hydroxid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hľadiska, a keďže enzymatická aktivita lieku po jeho zmiešaní postupne klesá, rekonstituovaný liek sa má po jeho príprave (do 15 minút) okamžite použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).

Uchovávať vo zvislej polohe, aby zostal gél na dne fľaše a v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 g prášku v liekovke (sklo typu II) hermeticky uzavretej gumenou (brombutyl) zátkou a zakrytej viečkom (hliník), a 20 g gélu vo fľaši (borosilikát, sklo typu I) hermeticky uzavretej gumenou zátkou a zakrytej uzáverom so závitom (polypropylén, chránený pred neoprávnenou manipuláciou).

Balenie obsahuje 1 liekovku s práškom a 1 fľašu s gélom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaznamenali sa expozície bromelaínu pri práci vedúce k senzibilizácii. K senzibilizácii mohlo dôjsť následkom vdychovania bromelaínového prášku. K alergickým reakciám na bromelaín patria anafylaktické reakcie a iné reakcie okamžitého typu s prejavmi, ako je bronchospazmus, angioedém, žihľavka a slizničné a gastrointestinálne reakcie. Pri miešaní tohto liekového prášku s gélom sa vyžaduje vhodná manipulácia, vrátane nosenia rukavíc a ochranného oblečenia ako aj ochranných okuliarov a chirurgickej masky (pozri časť 4.4). Prášok sa nemá vdychovať.

Je potrebné vyhýbať sa náhodnému kontaktu s očami. V prípade kontaktu s očami, sa musia postihnuté oči vyplachovať veľkým množstvom vody po dobu najmenej 15 minút. V prípade kontaktu s pokožkou, sa musí tento liek opláchnuť vodou.

Príprava gélu (zmiešanie prášku s gélom)

- Prášok a gél sú sterilné. Pri miešaní prášku s gélom sa musí používať aseptická technika.
- Liekovka s práškom sa musí otvoriť tak, že sa opatrne strhne hliníkové viečko a odstráni sa gumená zátk.
- Pri otváraní fľaše s gélom je potrebné si overiť, že poistný krúžok sa oddeľuje od viečka fľaše. Ak už bol pred otvorením poistný krúžok od viečka oddelený, fľaša s gélom sa musí vyhodiť a použiť inú, novú fľašu s gélom.
- Prášok sa potom presype do zodpovedajúcej fľaše s gélom.
- Prášok a gél sa musia dôkladne premiešať, kým sa nedosiahne svetložltkasto-hnedá až svetlohnedá zmes. To si zvyčajne vyžaduje miešanie prášku a gélu po dobu 1 až 2 minúty.
- Gél sa má pripraviť pri pacientovej posteli.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. Decembra 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. Augusta 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA a VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Izrael

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred spustením edukačného programu v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku dohodne so štátnym príslušným orgánom na jeho obsahu a formáte. Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku by mal zabezpečiť, aby pri jeho spustení všetci zdravotnícki pracovníci v špecializovaných popáleninových centrách, od ktorých sa očakáva, že použijú a/alebo predpíšu tento liek, boli špeciálne zaškolení a dostali edukačný balíček.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku by mal zabezpečiť riadenú distribúciu tohto lieku, aby liek nebol v centre k dispozícii na použitie, pokiaľ aspoň jeden chirurg v tomto centre nie je na použitie tohto

lieku oficiálne zaškolený. Je to navyše k edukačnému materiálu, ktorý by mali dostať všetci jeho potenciálni používatelia.

Edukačný balíček by mal obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre pacientov,
- informačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov.

Informačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov by mal byť podrobnou príručkou na ošetrovanie, ktorá obsahuje informácie o týchto hlavných zložkách:

Pred predpísaním tohto lieku

- obmedzenie celkovej plochy, ktorú možno ošetriť na 15% celkového povrchu tela u dospelých a detí/dospievajúcich vo veku >3 roky; obmedzenie na 10 % celkového povrchu tela u detí vo veku 0 – 3 roky,
- riziko alergickej reakcie a krížovej reaktivity, a kontraindikácia u pacientov alergických na ananás a papaiín, alebo na predchádzajúcu aplikáciu lieku,
- riziko zvýšenej úmrtnosti u pacientov s kardiopulmonálnym ochorením.

Pred aplikáciou tohto lieku

- potreba tlmiť bolesť,
- pred ošetrovaním potreba vyčistiť a pripraviť ranu a
 - o dve hodiny pred aplikáciou lieku aplikácia obväzu napusteného antibakteriálnym roztokom,
 - o ochrana pokožky v okolí rany,
- spôsob prípravy lieku a jeho aplikácia na oblasť rany.

Po aplikácii tohto lieku

- odstránenie lieku a rozpusteného príškvaru,
- posúdenie rany a varovanie pred opakovaním ošetrovania,
- manažment rany po ošetrovaní týmto liekom a
 - o dve hodiny aplikácia obväzu napusteného antibakteriálnym roztokom,
 - o čo najskôr po debridemente vykonanie transplantácií,
- informácie o tom, že tento liek môže spôsobiť alergickú reakciu, zvýšený sklon ku krvácaniu a silné lokálne podráždenie a že u pacientov by sa mal sledovať výskyt týchto prejavov a príznakov
- informácie o tom, že u pacientov by sa mal sledovať výskyt prejavov a príznakov infekcií rany a systémových infekcií.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATULEA****1. NÁZOV LIEKU**

NexoBrid 2 g prášok a gél na prípravu gélu
koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Jedna liekovka obsahuje 2 g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín, čo po zmiešaní zodpovedá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín (alebo 2 g/22 g gélu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky prášku: kyselina octová, síran amónny.
Pomocné látky gélu: karbomér 980, bezvodý fosforečnan disodný, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a gél na prípravu gélu

1 liekovka obsahujúca 2 g prášku
1 fľaša obsahujúca 20 g gélu

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Prášok a gél sa pred aplikáciou zmieša.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Dermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávať vo zvislej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/803/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Prášok NexoBrid (liekovka)****1. NÁZOV LIEKU**

NexoBrid 2 g prášok na prípravu gélu
koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín

2. LIEČIVO

Jedna liekovka obsahuje 2 g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín, čo po zmiešaní zodpovedá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín (alebo 2 g/22 g gélu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: kyselina octová, síran amónny.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu gélu
2 g

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Prášok a gél sa pred aplikáciou zmieša.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Dermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/803/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Gél pre prášok NexoBrid****1. NÁZOV LIEKU**

Gél pre NexoBrid 2 g prášok

2. LIEČIVO

Koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín: po zmiešaní 0,09 g/g (alebo 2 g/22 g gélu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: karbomér 980, bezvodý fosforečnan disodný, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gél
20 g

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Prášok a gél sa pred aplikáciou zmieša.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Dermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávať vo zvislej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/803/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA****1. NÁZOV LIEKU**

NexoBrid 5 g prášok a gél na prípravu gélu
koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Jedna liekovka obsahuje 5 g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín, čo po zmiešaní zodpovedá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín (alebo 5 g/55 g gélu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky prášku: kyselina octová, síran amónny.
Pomocné látky gélu: karbomér 980, bezvodý fosforečnan disodný, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a gél na prípravu gélu

1 liekovka obsahujúca 5 g prášku
1 fľaša obsahujúca 50 g gélu

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Prášok a gél sa pred aplikáciou zmieša.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Dermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávať vo zvislej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/803/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Prášok NexoBrid (liekovka)****1. NÁZOV LIEKU**

NexoBrid 5 g prášok na prípravu gélu
koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín

2. LIEČIVO

Jedna liekovka obsahuje 5 g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín, čo po zmiešaní zodpovedá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín (alebo 5 g/55 g gélu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: kyselina octová, síran amónny.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu gélu
5 g

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Prášok a gél sa pred aplikáciou zmieša.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Dermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/803/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Gél pre prášok NexoBrid****1. NÁZOV LIEKU**

Gél pre NexoBrid 5 g prášok

2. LIEČIVO

Koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín: po zmiešaní 0,09 g/g (alebo 5 g/55 g gélu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: karbomér 980, bezvodý fosforečnan disodný, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gél
50 g

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Prášok a gél sa pred aplikáciou zmieša.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Dermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávať vo zvislej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/803/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

NexoBrid 2 g prášok a gél na prípravu gélu koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je NexoBrid a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete NexoBrid
3. Ako sa používa NexoBrid
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať NexoBrid
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je NexoBrid a na čo sa používa

Čo je NexoBrid

NexoBrid obsahuje zmes enzýmov nazývanú „koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín“, ktorá sa vyrába z extraktu zo stonky ananásu.

Na čo sa NexoBrid používa

NexoBrid sa u dospelých, dospievajúcich a detí vo všetkých vekových skupinách používa na odstránenie spáleného tkaniva z hlbokých alebo čiastočne hlbokých popálenín kože (dermálne použitie).

Používanie NexoBridu môže znížiť potrebu, alebo rozsah chirurgického odstránenia spáleného tkaniva a/alebo transplantácie kože.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete NexoBrid

NexoBrid sa nesmie používať:

- ak vy alebo vaše dieťa ste alergickí na bromelaín
- ak vy alebo vaše dieťa ste alergickí na ananás
- ak vy alebo vaše dieťa ste alergickí na papaju/papaín
- ak vy alebo vaše dieťa ste alergickí na ktorúkoľvek z ďalších zložiek prášku alebo gélu (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať NexoBrid, ak:

- vy alebo vaše dieťa máte ochorenie srdca;
- vy alebo vaše dieťa máte cukrovku;
- vy alebo vaše dieťa máte aktívny peptický vred v žalúdku;
- vy alebo vaše dieťa máte ochorenie ciev (s upchatím ciev);
- vy alebo vaše dieťa máte zväčšené žily v oblasti blízko popáleniny;
- vy alebo vaše dieťa máte implantáty alebo kardiosťimulátor alebo cievny skrat (shunt);

- vy alebo vaše dieťa máte problémy s krvácaním alebo ak vy alebo vaše dieťa užívate lieky na riedenie krvi;
- vaša(-e) rana(-y) alebo rana (-y) vášho dieťaťa prišla(-i) do kontaktu s chemikáliami alebo inými nebezpečnými látkami;
- vy alebo vaše dieťa máte ochorenie pľúc;
- vaše pľúca alebo pľúca vášho dieťaťa boli alebo mohli byť poškodené inhaláciou dymu;
- vy alebo vaše dieťa ste alergický na latex, včelie bodnutie alebo peľ olivovníka. V takom prípade sa u vás alebo u vášho dieťaťa môžu vyskytnúť alergické reakcie aj na NexoBrid.

Alergické reakcie môžu spôsobiť napríklad problémy s dýchaním, opuchy kože, žihľavku, iné kožné reakcie, sčervenanie kože, nízky krvný tlak, rýchlu srdcovú frekvenciu a brušné ťažkosti, alebo kombináciu týchto účinkov. Ak si vy alebo vaše dieťa všimnete ktorékoľvek z týchto prejavov alebo príznakov, okamžite informujte svojho lekára alebo opatrovateľa.

Alergické reakcie môžu byť závažné a môžu si vyžadovať lekárske ošetrovanie.

V prípade kontaktu s pokožkou, opláchnite NexoBrid vodou, aby bola alergická reakcia na NexoBrid menej pravdepodobná.

Použitie NexoBridu na odstránenie spáleného tkaniva môže viesť k horúčke, zápalu alebo infekcii rany, a prípadne k celkovej infekcii. Vy alebo vaše dieťa môžete byť pravidelne kontrolovaní kvôli týmto stavom a môžete tiež dostať lieky na prevenciu alebo liečbu infekcií.

NexoBrid môže znížiť schopnosť krvi vytvárať zrazeniny, čím sa zvyšuje riziko krvácania. Ak sa vy alebo vaše dieťa liečite liekmi, ktoré znižujú schopnosť tvorby zrazenín vo vašej krvi (takzvané lieky na riedenie krvi) alebo ak vy alebo vaše dieťa máte vo všeobecnosti sklon ku krvácaniu, žalúdočným vredom, otrave krvi alebo inému stavu, ktorý by mohol u vás alebo vášho dieťaťa spôsobiť krvácanie, NexoBrid je potrebné používať opatrne. Po liečbe NexoBridom môže váš lekár skontrolovať hladinu krvnej zrážanlivosti.

Je potrebné zabrániť priamemu kontaktu NexoBridu s očami. Ak sa NexoBrid dostane do očí, vymývajte ich množstvom vody po dobu najmenej 15 minút.

Aby nedošlo pri hojení rán k problémom, ošetrovaná popálenina sa čo najskôr zakryje dočasnými alebo permanentnými kožnými náhradami alebo obväzmi.

NexoBrid sa nemá používať na chemických popáleninách, popáleninách elektrickým prúdom, popáleninách na chodidlách u pacientov s cukrovkou ani u pacientov s ochorením s upchatím ciev, v znečistených ranách a ranách, kde by NexoBrid mohol prísť do kontaktu s cudzími materiálmi (napríklad implantátmi, kardiostimulátormi a shuntmi (umelé prepojenie) alebo väčšími cievami, očami, alebo inými dôležitými časťami tela. NexoBrid sa má používať s opatnosťou v oblastiach s kŕčovými žilami (zväčšené skrútené žily), aby sa zabránilo riziku krvácania z nich.

Iné lieky a NexoBrid

Ak vy alebo vaše dieťa užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Keďže NexoBrid môže znížiť zrážanlivosť krvi, váš lekár bude pri predpisovaní iných liekov, ktoré majú vplyv na zrážanlivosť krvi opatrný a sledovať, či sa u vás nevyskytnú prejavy zníženej zrážanlivosti krvi alebo krvácania.

NexoBrid môže:

- zvýšiť účinky určitých liekov, ktoré inaktivuje (zbavuje účinnosti) pečenej enzým nazývaný CYP2C8 a CYP2C9. To je spôsobené tým, že NexoBrid sa môže vstrebávať z popáleniny do krvného obehu. Príkladmi týchto liekov sú:
 - amiodarón (používaný na liečbu určitých foriem nepravidelnej srdcovej činnosti),
 - amodiachín a chlóróchín (používané na liečbu malárie a niektorých foriem zápalov)
 - fluvastatín (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu),
 - pioglitazón, repaglinid, tolbutamid a glipizid (používané na liečbu cukrovky),

- paklitaxel (používané na liečbu rakoviny),
- torasemid (používaný na zvýšenie prietoku moču),
- ibuprofén (používaný na liečbu horúčky, bolesti a niektorých foriem zápalu),
- losartan (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku),
- celecoxib (používaný na liečbu niektorých foriem zápalu),
- warfarín (používaný na zníženie zrážanlivosti krvi), a
- fenytoín (používaný na liečbu epilepsie).
- zosilniť u vás alebo vášho dieťaťa reakciu na lieky proti rakovine - fluorouracil a vinkristín.
- spôsobiť nežiaduci pokles krvného tlaku, ak ste vy alebo vaše dieťa liečení liekmi nazývanými inhibítory ACE, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku a iných stavov.
- zvýšiť ospalosť pri použití spolu s liekmi, ktoré môžu spôsobiť ospalosť. Ide o lieky ako napr. lieky na spanie, tzv. trankvilizéry, niektoré lieky proti bolesti a lieky na depresiu.
- strieborná soľ sulfadiazínu alebo jódovaný povidón na mieste rany môžu znížiť účinnosť lieku.

Ak si nie ste istí, či užívate alebo vaše dieťa užíva niektorý z uvedených liekov, prv než sa NexoBrid začne používať, opýtajte sa na to lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

Použitie NexoBridu počas tehotenstva sa neodporúča.

Ako preventívne opatrenie nedojčíte po aplikácii NexoBridu najmenej 4 dni.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako sa používa NexoBrid

NexoBrid je určený len na použitie odborníkmi v popáleninových centrách. Pripraví sa hneď pred použitím a aplikuje ho lekár alebo iný zdravotnícky pracovník.

2 g prášku NexoBrid zmiešaného v 20 g gélu sa aplikuje v hrúbke 1,5 až 3 mm na popáleninu veľkosti 1 percenta povrchu tela dospelého pacienta.

Má sa tam ponechať 4 hodiny a potom odstrániť. Druhá a ďalšia aplikácia sa neodporúča.

- NexoBrid sa nemá aplikovať na viac ako 15 % celkového povrchu tela u dospelých a detí/dospievajúcich od 4 do 18 rokov
- U detí vo veku 0 až 3 roky sa tento liek nemá aplikovať na viac ako 10 % celkového povrchu tela.

Návod na prípravu gélu NexoBrid je uvedený na konci tejto písomnej informácie v časti určenej lekárom alebo zdravotníckym pracovníkom.

Pred aplikáciou na popáleninu sa prášok NexoBrid vmieša do gélu. Po zmiešaní má byť použitý do 15 minút.

- NexoBrid sa aplikuje na čistú a vlhkú ranu bez pľuzgierov.
- Iné lieky (napr. strieborná soľ sulfadiazínu alebo jódovaný povidón) sa pred aplikáciou NexoBridu z rany odstraňujú.
- Pred aplikáciou NexoBridu sa po dobu 2 hodín aplikuje obväz napustený antibakteriálnym roztokom.
- Najmenej 15 minút pred aplikáciou a pred odstránením NexoBridu vy alebo vaše dieťa dostanete vhodný liek na prevenciu a liečbu bolesti.

- Po odstránení NexoBridu a mŕtveho tkaniva z rany sa po dobu ďalších 2 hodín aplikuje obväz napustený antibakteriálnym roztokom.
- Liekovka s práškom, fľaša s gélom a pripravený zmiešaný gél sú určené len na jednorazové použitie.

Ak sa použije príliš veľa NexoBridu

V prípade aplikácie príliš veľkého množstva gélu NexoBrid na popáleninu sa nadbytočný gél môže zotrieť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie na NexoBrid, ktoré môžu spôsobiť napríklad problémy s dýchaním, opuchy kože, žihľavku, sčervenanie kože, nízky krvný tlak, rýchlu srdcovú frekvenciu a nevoľnosť, vracanie či žalúdočné kŕče, alebo kombináciu týchto účinkov. Ak si u seba alebo svojho dieťaťa všimnete ktoréhoľvek z týchto príznakov alebo prejavov, okamžite informujte svojho lekára alebo opatrovateľa.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- horúčka.

Časté (môžu postihnúť najviac 1 z 10 ľudí)

- bolesť v ošetrovanej oblasti popáleniny (aj keď sa používajú lieky na prevenciu alebo zmiernenie bolesti spôsobenej odstránením spáleného tkaniva),
- infekcia popáleniny, vrátane infekcie kože okolo rany (celulitída),
- komplikácie s ranami vrátane prehĺbenia rany, otvorenia rany, vysychania a rozpadu rán, slabého hojenia kožných štepov,
- vyrážka alebo sčervenanie v oblasti okolo popáleniny,
- nezávažné alergické reakcie ako je vyrážka,
- rýchly tep srdca,
- svrbenie v oblasti popáleniny. Svrbenie v oblasti popáleniny je veľmi časté a je súčasťou normálneho procesu hojenia popálenín.

Menej časté

- tvorba modrín v oblasti rany

Neznáma frekvencia (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov)

- závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať NexoBrid

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte NexoBrid po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení liekovky, fľaši a krabici po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).

NexoBrid sa musí uchovávať vo zvislej polohe, aby zostal gél na dne fľaše a v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávať v mrazničke.

NexoBrid sa má použiť do 15 minút od zmiešania prášku s gélom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo NexoBrid obsahuje

- Liečivo (v prášku v liekovke) je koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín: jedna liekovka obsahuje 2 g, čo po zmiešaní zodpovedá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín.
- Ďalšie zložky sú:
 - o pre prášok: síran amónny a kyselina octová
 - o a pre gél: karbomér 980, bezvodý fosforečnan disodný, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá NexoBrid a obsah balenia

Tento liek sa dodáva vo forme prášku a gélu na prípravu gélu (prášok v liekovke (2 g) a gél vo fľaši (20 g)), balenie obsahuje 1 jednu liekovku s práškom a 1 fľašu s gélom.

Prášok je belavý až svetložltkasto-hnedý a gél je číry a bezfarebný.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podanie

Z mikrobiologického hľadiska, a keďže enzymatická aktivita lieku po jeho zmiešaní postupne klesá, rekonstituovaný liek sa má po jeho príprave (do 15 minút) okamžite použiť.

NexoBrid sa má aplikovať na čistú a vlhkú ranu bez rohoviny (pľuzgiere odstránené).

Lieky lokálne aplikované na miesto rany (napr. strieborná soľ sulfadiazínu alebo jódovaný povidón) musia byť odstránené a rana musí byť pred aplikáciou NexoBridu očistená.

Príprava pacienta a rany

- Celkový rozsah rany, ktorá sa môže NexoBridom ošetriť je maximálne 15 % celkového povrchu tela u dospelých a detí/dospievajúcich vo veku >3 roky; u detí vo veku 0 – 3 roky nie viac ako 10 % celkového povrchu tela.
- Enzymatický debridement je bolestivá procedúra a vyžaduje si vhodnú analgéziu a/alebo anestéziu. Musí sa využiť spôsob tlmenia bolesti, ktorý sa bežne uplatňuje pri rozsiahlych preväzoch. Má sa s ním začať aspoň 15 minút pred aplikáciou NexoBridu.
- Rana sa musí dôkladne očistiť a odstrániť z nej povrchová rohovinová vrstva a pľuzgiere, pretože rohovina oddelí príškvár od priameho kontaktu s NexoBridom a zabráni tak odstráneniu príškvaru NexoBridom.
- Obväz napustený antibakteriálnym roztokom sa musí aplikovať po dobu 2 hodín.
- Pred aplikáciou NexoBridu sa musia odstrániť všetky lokálne aplikované antibakteriálne lieky. Zvyšné antibakteriálne lieky môžu znížiť pôsobenie NexoBridu znížením jeho účinnosti.
- V okolí miesta, z ktorého chcete odstrániť príškvár sa musí aplikovať (s použitím dávkovača) sterilná parafínová adhezívna bariérová masť, niekoľko centimetrov mimo ošetrovanej oblasti. Parafínová vrstva nesmie prísť do styku s ošetrovanou oblasťou, aby sa nezakryl príškvár a neizoloval sa tak od priameho kontaktu s NexoBridom.
- Aby nedošlo k možnému podráždeniu pokožky pri neúmyselnom kontakte s NexoBridom a možnému krvácaniu z lôžka rany, je potrebné akútne rany, ako sú tržné rany alebo escharotomické rezy, chrániť vrstvou sterilnej lekárskej masti alebo masťného obväzu (napr. parafínovej gázy). Tento liek sa má používať s opatrnosťou v oblastiach s kľčovými žilami, aby sa zabránilo erózii steny žíl a riziku krvácania.
- Popálenina sa musí pokropiť sterilným izotonickým roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Počas aplikácie je potrebné udržiavať oblasť rany vlhkú.

Príprava gélu NexoBrid (zmiešanie prášku s gélom)

- Prášok a gél NexoBrid sú sterilné. Pri miešaní prášku NexoBrid s gélom sa musí používať aseptická technika. Prášok sa nemá vdychovať. Vyžaduje sa nosenie rukavíc a ochranného oblečenia ako aj ochranných okuliarov a chirurgickej masky.
- Liekovka s práškom NexoBrid sa musí otvoriť tak, že sa opatrne strhne hliníkové viečko a odstráni sa gumená zátk.
- Pri otváraní fľaše s gélom je potrebné si overiť, že poistný krúžok sa oddeľuje od viečka fľaše. Ak už bol pred otvorením poistný krúžok od viečka oddelený, fľaša s gélom sa musí vyhodiť a použiť iná, nová fľaša s gélom.
- Prášok NexoBrid sa potom presype do zodpovedajúcej fľaše s gélom.
- Prášok a gél NexoBrid sa musia dôkladne premiešať, kým sa nedosiahne rovnomerná svetložltkasto-hnedá až svetlohnedá zmes. To si zvyčajne vyžaduje miešanie prášku NexoBrid a gélu po dobu 1 až 2 minúty.
- Gél NexoBrid sa má pripraviť pri pacientovej posteli.

Aplikácia NexoBridu

- Navlhčíte ošetrovanú oblasť pokropením sterilným fyziologickým roztokom na oblasť ohraničenú masťou adhezívnou bariérou.
- NexoBrid musí byť do 15 minút od zmiešania aplikovaný lokálne na popáleninu v hrúbke 1,5 až 3 milimetrov.
- Rana sa musí následne prekryť sterilným okluzívnym filmovým obvazom, ktorý prilieha k sterilnému adhezívnemu bariérovému materiálu aplikovanému podľa uvedeného návodu (pozri *Príprava pacienta a rany*). Gél NexoBrid má vyplňať celý okluzívny obvaz a osobitnú pozornosť treba venovať tomu, aby pod okluzívnym obvazom nezostal vzduch. Jemným pritláčaním okluzívneho obvazu v oblasti kontaktu s adhezívnym bariérovým materiálom sa zabezpečí, že okluzívny film a bariérový materiál budú k sebe priliehať a dosiahne sa úplné zachytenie NexoBridu na ošetrovanom mieste.
- Ošetrovaná rana sa musí prekryť voľným, hrubým nadýchaným obvazom udržiavaným na mieste bandážou.
- Obvaz musí zostať na mieste po dobu 4 hodín.

Odstránenie NexoBridu

- Odstránenie NexoBridu je bolestivá procedúra a vyžaduje si vhodnú analgéziu a/alebo anestéziu. Najmenej 15 minút pred aplikáciou NexoBridu sa musia podať vhodné preventívne analgetické lieky.
- Po 4 hodinách liečby NexoBridom sa musí použitím aseptickkej techniky odstrániť okluzívny obvaz.
- Použitím sterilného nástroja s tupými hranami (napr. sterilná špachtľa) sa musí odstrániť adhezívny bariérový materiál.
- Z rany sa musí odstrániť rozpustený prískaľ, a to zotretím sterilnou pomôckou s tupými hranami.
- Rana sa musí najprv dôkladne utrieť veľkou sterilnou suchou gázou alebo obrúskom, potom sterilnou gázou alebo obrúskom napusteným sterilným izotonickým roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Ošetrovaná plocha sa musí trieť, kým sa neobjaví ružovkastý povrch s krvácajúcimi miestami alebo belavým tkanivom. Trením sa na miestach, kde ešte zostal prískaľ, prichytený nerozpustený prískaľ neodstráni.
- Obvaz napustený antibakteriálnym roztokom sa musí aplikovať po dobu ďalších 2 hodín.

Starostlivosť o ranu po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva (debridement)

- Plocha vyčistená formou debridementu musí byť okamžite zakrytá dočasnými alebo trvalými kožnými náhradami alebo obvazom, aby sa zabránilo vysychaniu a tvorbe pseudopriškvaru a infekcie.
- Pred použitím trvalého kožného krytia alebo dočasnej kožnej náhrady na čerstvo enzymaticky vyčistenej ploche sa musí aplikovať gáza, ktorá sa má namočiť a nechať na rane vyschnúť.
- Pred použitím štetu alebo hlavného obvazu musí byť po odstránení nezdravého tkaniva lôžko rany očistené a osviežené, napr. očistením kefkou alebo zoškrabaním, aby sa umožnilo priliehanie k obvazu.
- U rán s hlbokými popáleninami celej hrúbky kože je po ich vyčistení NexoBridom potrebné čo najskôr vykonať autotransplantáciu kože. Krátko po vyčistení rany NexoBridom treba pozorne zvážiť aj aplikáciu trvalého kožného krytia (napr. autoštetu) na hlboké popáleniny čiastočnej hrúbky kože.

Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie s liekom

Každá liekovka, gél alebo rekonštituovaný gél NexoBrid sa majú použiť len u jedného pacienta.

Zaznamenali sa expozície bromelaínu pri práci vedúce k senzibilizácii. K senzibilizácii mohlo dôjsť následkom vdychovania bromelaínového prášku. K alergickým reakciám na bromelaín patria anafylaktické reakcie a iné reakcie okamžitého typu s prejavmi, ako je bronchospazmus, angioedém, žihľavka a slizničné a gastrointestinálne reakcie. Pri miešaní prášku NexoBrid s gélom sa vyžaduje

vhodná manipulácia, vrátane nosenia rukavíc a ochranného oblečenia ako aj ochranných okuliarov a chirurgickej masky. Prášok sa nemá vdychovať.

Vyhýbajte sa náhodnému kontaktu s očami. V prípade kontaktu s očami, vyplachujte postihnuté oči veľkým množstvom vody po dobu najmenej 15 minút. V prípade kontaktu s pokožkou, opláchnite NexoBrid vodou.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľov

NexoBrid 5 g prášok a gél na prípravu gélu koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je NexoBrid a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete NexoBrid
3. Ako sa používa NexoBrid
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať NexoBrid
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je NexoBrid a na čo sa používa

Čo je NexoBrid

NexoBrid obsahuje zmes enzýmov nazývanú „koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín“, ktorá sa vyrába z extraktu zo stonky ananásu.

Na čo sa NexoBrid používa

NexoBrid sa u dospelých, dospievajúcich a detí vo všetkých vekových skupinách používa na odstránenie spáleného tkaniva z hlbokých alebo čiastočne hlbokých popálenín kože (dermálne použitie).

Používanie NexoBridu môže znížiť potrebu, alebo rozsah chirurgického odstránenia spáleného tkaniva a/alebo transplantácie kože.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete NexoBrid

NexoBrid sa nesmie používať:

- ak vy alebo vaše dieťa ste alergickí na bromelaín
- ak vy alebo vaše dieťa ste alergickí na ananás
- ak vy alebo vaše dieťa ste alergickí na papáju/papaín
- ak vy alebo vaše dieťa ste alergickí na ktorúkoľvek z ďalších zložiek prášku alebo gélu (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať NexoBrid, ak:

- vy alebo vaše dieťa máte ochorenie srdca;
- vy alebo vaše dieťa máte cukrovku;
- vy alebo vaše dieťa máte aktívny peptický vred v žalúdku;
- vy alebo vaše dieťa máte ochorenie ciev (s upchatím ciev);
- vy alebo vaše dieťa máte zväčšené žily v oblasti blízko popáleniny;
- vy alebo vaše dieťa máte implantáty alebo kardiosťimulátor alebo cievny skrat (shunt);

- vy alebo vaše dieťa máte problémy s krvácaním alebo ak vy alebo vaše dieťa užívate lieky na riedenie krvi;
- vaša(-e) rana(-y) alebo rana (-y) vášho dieťaťa prišla(-i) do kontaktu s chemikáliami alebo inými nebezpečnými látkami;
- vy alebo vaše dieťa máte ochorenie pľúc;
- vaše pľúca alebo pľúca vášho dieťaťa boli alebo mohli byť poškodené inhaláciou dymu;
- vy alebo vaše dieťa ste alergický na latex, včelie bodnutie alebo peľ olivovníka. V takom prípade sa u vás alebo u vášho dieťaťa môžu vyskytnúť alergické reakcie aj na NexoBrid.

Alergické reakcie môžu spôsobiť napríklad problémy s dýchaním, opuchy kože, žihľavku, iné kožné reakcie, sčervenanie kože, nízky krvný tlak, rýchlu srdcovú frekvenciu a brušné ťažkosti, alebo kombináciu týchto účinkov. Ak si vy alebo vaše dieťa všimnete ktoréhoľvek z týchto prejavov alebo príznakov, okamžite informujte svojho lekára alebo opatrovateľa.

Alergické reakcie môžu byť závažné a môžu si vyžadovať lekárske ošetrovanie.

V prípade kontaktu s pokožkou, opláchnite NexoBrid vodou, aby bola alergická reakcia na NexoBrid menej pravdepodobná.

Použitie NexoBridu na odstránenie spáleného tkaniva môže viesť k horúčke, zápalu alebo infekcii rany, a prípadne celkovej infekcii. Vy alebo vaše dieťa môžete byť pravidelne kontrolovaní kvôli týmto stavom a môžete tiež dostať lieky na prevenciu alebo liečbu infekcií.

NexoBrid môže znížiť schopnosť krvi vytvárať zrazeniny, čím sa zvyšuje riziko krvácania. Ak sa vy alebo vaše dieťa liečite liekmi, ktoré znižujú schopnosť tvorby zrazenín vo vašej krvi (takzvané lieky na riedenie krvi) alebo ak vy alebo vaše dieťa máte vo všeobecnosti sklon ku krvácaniu, žalúdočným vredom, otrave krvi alebo inému stavu, ktorý by mohol u vás alebo vášho dieťaťa spôsobiť krvácanie, NexoBrid je potrebné používať opatrne. Po liečbe NexoBridom môže váš lekár skontrolovať hladinu krvnej zrážanlivosti.

Je potrebné zabrániť priamemu kontaktu NexoBridu s očami. Ak sa NexoBrid dostane do očí, vymývajte ich množstvom vody po dobu najmenej 15 minút.

Aby nedošlo pri hojení rán k problémom, ošetrovaná popálenina sa čo najskôr zakryje dočasnými alebo permanentnými kožnými náhradami alebo obväzmi.

NexoBrid sa nemá používať na chemických popáleninách, popáleninách elektrickým prúdom, popáleninách na chodidlách u pacientov s cukrovkou ani u pacientov s ochorením s upchatím ciev, v znečistených ranách a ranách, kde by NexoBrid mohol prísť do kontaktu s cudzími materiálmi (napríklad implantátmi, kardiostimulátormi a shuntmi) alebo väčšími cievami, očami, alebo inými dôležitými časťami tela.

NexoBrid sa má používať s opatnosťou v oblastiach s krčovými žilami (zväčšené skrútené žily) aby sa zabránilo riziku krvácania z nich.

Iné lieky a NexoBrid

Ak vy alebo vaše dieťa užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Keďže NexoBrid môže znížiť zrážanlivosť krvi, váš lekár bude pri predpisovaní iných liekov, ktoré majú vplyv na zrážanlivosť krvi opatrný a sledovať, či sa u vás nevyskytnú prejavy zníženej zrážanlivosti krvi alebo krvácania.

NexoBrid môže:

- zvýšiť účinky určitých liekov, ktoré inaktivuje (zbavuje účinnosti) pečenevý enzým nazývaný CYP2C8 a CYP2C9. To je spôsobené tým, že NexoBrid sa môže vstrebávať z popáleniny do krvného prúdu. Príkladmi týchto liekov sú:
 - amiodarón (používaný na liečbu určitých foriem nepravidelnej srdcovej činnosti),
 - amodiachín a chlóróchín (používané na liečbu malárie a niektorých foriem zápalov)
 - fluvastatín (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu),

- pioglitazón, repaglinid, tolbutamid a glipizid (používané na liečbu cukrovky),
- paklitaxel (používané na liečbu rakoviny),
- torasemid (používaný na zvýšenie prietoku moču),
- ibuprofén (používaný na liečbu horúčky, bolesti a niektorých foriem zápalu),
- losartan (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku),
- celecoxib (používaný na liečbu niektorých foriem zápalu),
- warfarín (používaný na zníženie zrážanlivosti krvi), a
- fenytoín (používaný na liečbu epilepsie).
- zosilniť u vás alebo vášho dieťať a reakciu na lieky proti rakovine - fluorouracil a vinkristín.
- spôsobiť nežiaduci pokles krvného tlaku, ak ste vy alebo vaše dieťa liečení liekmi nazývanými inhibítory ACE, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku a iných stavov.
- zvýšiť ospalosť pri použití spolu s liekmi, ktoré môžu spôsobiť ospalosť. Ide o lieky ako napr. lieky na spanie, tzv. trankvilizéry, niektoré lieky proti bolesti a lieky na depresiu.
- strieborná soľ sulfadiazínu alebo jódovaný povidón na mieste rany môžu znížiť účinnosť lieku.

Ak si nie ste istí, či užívate alebo vaše dieťa užíva niektorý z uvedených liekov, prv než sa NexoBrid začne používať, opýtajte sa na to lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

Použitie NexoBridu počas tehotenstva sa neodporúča.

Ako preventívne opatrenie nedoјčíte po aplikácii NexoBridu najmenej 4 dni.

Ak ste tehotná alebo doјčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako sa používa NexoBrid

NexoBrid je určený len na použitie odborníkmi v popáleninových centrách. Pripraví sa hneď pred použitím a aplikuje ho lekár alebo iný zdravotnícky pracovník.

5 g prášku NexoBrid zmiešaného v 50 g gélu sa aplikuje v hrúbke 1,5 až 3 mm na popáleninu veľkosti 2,5 percent povrchu tela dospelého pacienta.

Má sa tam ponechať 4 hodiny a potom odstrániť. Druhá a ďalšia aplikácia sa neodporúča.

- NexoBrid sa nemá aplikovať na viac ako 15 % celkového povrchu tela u dospelých a detí/dospievajúcich od 4 do 18 rokov.
- U detí vo veku 0 až 3 roky sa tento liek nemá aplikovať na viac ako 10 % celkového povrchu tela.

Návod na prípravu gélu NexoBrid je uvedený na konci tejto písomnej informácie v časti určenej lekárom alebo zdravotníckym pracovníkom.

Pred aplikáciou na popáleninu sa prášok NexoBrid vmieša do gélu. Po zmiešaní má byť použitý do 15 minút.

- NexoBrid sa aplikuje na čistú a vlhkú ranu bez pľuzgierov.
- Iné lieky (napr. strieborná soľ sulfadiazínu alebo jódovaný povidón) sa pred aplikáciou NexoBridu z rany odstraňujú.
- Pred aplikáciou NexoBridu sa po dobu 2 hodín aplikuje obväz napustený antibakteriálnym roztokom.
- Najmenej 15 minút pred aplikáciou a pred odstránením NexoBridu vy alebo vaše dieťa dostanete vhodný liek na prevenciu a liečbu bolesti.

- Po odstránení NexoBridu a mŕtveho tkaniva z rany sa po dobu ďalších 2 hodín aplikuje obväz napustený antibakteriálnym roztokom.
- Liekovka s práškom, fľaša s gélom a pripravený zmiešaný gél sú určené len na jedno použitie.

Ak sa použije príliš veľa NexoBridu

V prípade aplikácie príliš veľkého množstva gélu NexoBrid na popáleninu sa nadbytočný gél môže zotrieť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie na NexoBrid, ktoré môžu spôsobiť napríklad problémy s dýchaním, opuchy kože, žihľavku, sčervenanie kože, nízky krvný tlak, rýchlu srdcovú frekvenciu a nevoľnosť, vracanie či žalúdočné kŕče, alebo kombináciu týchto účinkov. Ak si u seba alebo svojho dieťaťa všimnete ktoréhoľvek z týchto príznakov alebo prejavov, okamžite informujte svojho lekára alebo opatrovateľa.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- horúčka.

Časté (môžu postihnúť najviac 1 z 10 ľudí)

- bolesť v ošetrovanej oblasti popáleniny (aj keď sa používajú lieky na prevenciu alebo zmiernenie bolesti spôsobenej odstránením spáleného tkaniva),
- infekcia popáleniny, vrátane infekcie kože okolo rany (celulitída),
- komplikácie s ranami vrátane prehĺbenia rany, otvorenia rany, vysychania a rozpadu rán, slabého hojenia kožných štepov,
- vyrážka alebo sčervenanie v oblasti okolo popáleniny,
- nezávažné alergické reakcie ako je vyrážka,
- rýchly tep srdca,
- svrbenie v oblasti popáleniny. Svrbenie v oblasti popáleniny je veľmi časté a je súčasťou normálneho procesu hojenia popálenín.

Menej časté

- tvorba modrín v oblasti rany

Neznáma frekvencia (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov)

- závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať NexoBrid

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte NexoBrid po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení liekovky, fľaši a krabici po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).

NexoBrid sa musí uchovávať vo zvislej polohe, aby zostal gél na dne fľaše a v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávať v mrazničke.

NexoBrid sa má použiť do 15 minút od zmiešania prášku s gélom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo NexoBrid obsahuje

- Liečivo (v prášku v liekovke) je koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín: jedna liekovka obsahuje 5 g, čo po zmiešaní zodpovedá 0,09 g/g koncentráту proteolytických enzýmov obohateného o bromelaín.
- Ďalšie zložky sú:
 - o pre prášok: síran amónny a kyselina octová
 - o a pre gél: karbomér 980, bezvodý forsforečnan disodný, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá NexoBrid a obsah balenia

NexoBrid sa dodáva vo forme prášku a gélu na prípravu gélu (prášok v liekovke (5 g) a gél vo fľaši (50 g)), balenie obsahuje 1 jednu liekovku s práškom a 1 fľašu s gélom.

Prášok je belavý až svetložltkasto-hnedý a gél je číry a bezfarebný.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podanie

Z mikrobiologického hľadiska, a keďže enzymatická aktivita lieku po jeho zmiešaní postupne klesá, rekonštituovaný liek sa má po jeho príprave (do 15 minút) okamžite použiť.

NexoBrid sa má aplikovať na čistú a vlhkú ranu bez rohoviny (pľuzgiere odstránené).

Lieky lokálne aplikované na miesto rany (napr. strieborná soľ sulfadiazínu alebo jódobaný povidon) musia byť odstránené a rana musí byť pred aplikáciou NexoBridu očistená.

Príprava pacienta a rany

- Celkový rozsah rany, ktorá sa môže NexoBridom ošetriť je maximálne 15 % celkového povrchu tela u dospelých a detí/dospievajúcich vo veku >3 roky; u detí vo veku 0 – 3 roky nie viac ako 10 % celkového povrchu tela.
- Enzymatický debridement je bolestivá procedúra a vyžaduje si vhodnú analgéziu a/alebo anestéziu. Musí sa využiť spôsob tlmenia bolesti, ktorý sa bežne uplatňuje pri rozsiahlych preväzoch. Má sa s ním začať aspoň 15 minút pred aplikáciou NexoBridu.
- Rana sa musí dôkladne očistiť a odstrániť z nej povrchová rohovinová vrstva a pľuzgiere, pretože rohovina oddelí príškvár od priameho kontaktu s NexoBridom a zabráni tak odstráneniu príškvaru NexoBridom.
- Obväz napustený antibakteriálnym roztokom sa musí aplikovať po dobu 2 hodín.
- Pred aplikáciou NexoBridu sa musia odstrániť všetky lokálne aplikované antibakteriálne lieky. Zvyšné antibakteriálne lieky môžu znížiť pôsobenie NexoBridu znížením jeho účinnosti.
- V okolí miesta, z ktorého chcete odstrániť príškvár sa musí aplikovať (s použitím dávkovača) sterilná parafínová adhezívna bariérová masť, niekoľko centimetrov mimo ošetrovanej oblasti. Parafínová vrstva nesmie prísť do styku s ošetrovanou oblasťou, aby sa nezakryl príškvár a neizoloval sa tak od priameho kontaktu s NexoBridom.
- Aby nedošlo k možnému podráždeniu pokožky pri neúmyselnom kontakte s NexoBridom a možnému krvácaniu z lôžka rany, je potrebné akútne rany, ako sú tržné rany alebo escharotomické rezy, chrániť vrstvou sterilnej lekárskej masti alebo masťného obväzu (napr. parafínovej gázy). Tento liek sa má používať s opatrnosťou v oblastiach s kŕčovými žilami, aby sa zabránilo erózii steny žíl a riziku krvácania.
- Popálenina sa musí pokropiť sterilným izotonickým roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Počas aplikácie je potrebné udržiavať oblasť rany vlhkú.

Príprava gélu NexoBrid (zmiešanie prášku s gélom)

- Prášok a gél NexoBrid sú sterilné. Pri miešaní prášku NexoBrid s gélom sa musí používať aseptická technika. Prášok sa nemá vdychovať. Vyžaduje sa nosenie rukavíc a ochranného oblečenia ako aj ochranných okuliarov a chirurgickej masky.
- Liekovka s práškom NexoBrid sa musí otvoriť tak, že sa opatrne strhne hliníkové viečko a odstráni sa gumená zátk.
- Pri otváraní fľaše s gélom je potrebné si overiť, že poistný krúžok sa oddeľuje od viečka fľaše. Ak už bol pred otvorením poistný krúžok od viečka oddelený, fľaša s gélom sa musí vyhodiť a použiť inú, novú fľašu s gélom.
- Prášok NexoBrid sa potom presype do zodpovedajúcej fľaše s gélom.
- Prášok a gél NexoBrid sa musia dôkladne premiešať, kým sa nedosiahne rovnomerná svetložltkasto-hnedá až svetlohnedá zmes. To si zvyčajne vyžaduje miešanie prášku NexoBrid a gélu po dobu 1 až 2 minúty.
- Gél NexoBrid sa má pripraviť pri pacientovej posteli.

Aplikácia NexoBridu

- Navlhčite ošetrovanú oblasť pokropením sterilným fyziologickým roztokom na oblasť ohraničenú masťou adhezívnou bariérou.

- NexoBrid musí byť do 15 minút od zmiešania aplikovaný lokálne na popáleninu v hrúbke 1,5 až 3 milimetrov.
- Rana sa musí následne prekryť sterilným okluzívnym filmovým obvazom, ktorý prilieha k sterilnému adhezívnemu bariérovému materiálu aplikovanému podľa uvedeného návodu (pozri *Príprava pacienta a rany*). Gél NexoBrid má vyplňať celý okluzívny obväz a osobitnú pozornosť treba venovať tomu, aby pod okluzívnym obvazom nezostal vzduch. Jemným pritláčaním okluzívneho obväzu v oblasti kontaktu s adhezívnym bariérovým materiálom sa zabezpečí, že okluzívny film a bariérový materiál budú k sebe priliehať a dosiahne sa úplné zachytenie NexoBridu na ošetrovanom mieste.
- Ošetrovaná rana sa musí prekryť voľným, hrubým nadýchaným obvazom udržiavaným na mieste bandážou.
- Obväz musí zostať na mieste po dobu 4 hodín.

Odstránenie NexoBridu

- Odstránenie NexoBridu je bolestivá procedúra a vyžaduje si vhodnú analgéziu a/alebo anestéziu. Najmenej 15 minút pred aplikáciou NexoBridu sa musia podať vhodné preventívne analgetické lieky.
- Po 4 hodinách liečby NexoBridom sa musí použitím aseptickkej techniky odstrániť okluzívny obväz.
- Použitím sterilného nástroja s tupými hranami (napr. sterilná špachtľa) sa musí odstrániť adhezívny bariérový materiál.
- Z rany sa musí odstrániť rozpustený prískvar, a to zotretím sterilnou pomôckou s tupými hranami.
- Rana sa musí najprv dôkladne utrieť veľkou sterilnou suchou gázou alebo obrúskom, potom sterilnou gázou alebo obrúskom napusteným sterilným izotonickým roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Ošetrovaná plocha sa musí trieť, kým sa neobjaví ružovkastý povrch s krvácajúcimi miestami alebo belavým tkanivom. Trením sa na miestach, kde ešte zostal prískvar, prichytený nerozpustený prískvar neodstráni.
- Obväz napustený antibakteriálnym roztokom sa musí aplikovať po dobu ďalších 2 hodín.

Starostlivosť o ranu po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva (debridement)

- Plocha vyčistená formou debridementu musí byť okamžite zakrytá dočasnými alebo trvalými kožnými náhradami alebo obvazom, aby sa zabránilo vysychaniu a tvorbe pseudoprískvaru a infekcie.
- Pred použitím trvalého kožného krytia alebo dočasnej kožnej náhrady na čerstvo enzymaticky vyčistenej ploche sa musí aplikovať gáza, ktorá sa má namočiť a nechať na rane vyschnúť.
- Pred použitím štepu alebo hlavného obväzu musí byť po odstránení nezdravého tkaniva lôžko rany očistené a osviežené, napr. očistením kefkou alebo zoškrabaním, aby sa umožnilo priliehanie k obväzu.
- U rán s hlbokými popáleninami celej hrúbky kože je po ich vyčistení NexoBridom potrebné čo najskôr vykonať autotransplantáciu kože. Krátko po vyčistení rany NexoBridom treba pozorne zvážiť aj aplikáciu trvalého kožného krytia (napr. autoštepu) na hlboké popáleniny čiastočnej hrúbky kože.

Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie s liekom

Každá liekovka, gél alebo rekonštituovaný gél NexoBrid sa majú použiť len u jedného pacienta.

Zaznamenali sa expozície bromelaínu pri práci vedúce k senzibilizácii. K senzibilizácii mohlo dôjsť následkom vdychovania bromelaínového prášku. K alergickým reakciám na bromelaín patria anafylaktické reakcie a iné reakcie okamžitého typu s prejavmi, ako je bronchospazmus, angioedém, žihľavka a slizničné a gastrointestinálne reakcie. Pri miešaní prášku NexoBrid s gélom sa vyžaduje vhodná manipulácia, vrátane nosenia rukavíc a ochranného oblečenia ako aj ochranných okuliarov a chirurgickej masky. Prášok sa nemá vdychovať.

Vyhýbajte sa náhodnému kontaktu s očami. V prípade kontaktu s očami, vyplachujte postihnuté oči veľkým množstvom vody po dobu najmenej 15 minút. V prípade kontaktu s pokožkou, opláchnite NexoBrid vodou.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.