

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

NexoBrid 2 g prašak i gel za gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2 g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom, što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja (ili 2 g/22 g gela).

Proteolitički enzimi su mješavina enzima ekstrahiranih iz stabljike biljke *Ananas comosus* (ananasa).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i gel za gel.

Prašak je bjelkaste do bež boje. Gel je proziran i bezbojan.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

NexoBrid je indiciran za uklanjanje eshara u odraslih s dubokim termičkim opeklinama djelomične i pune debljine kože.

4.2 Doziranje i način primjene

NexoBrid smiju primjenjivati samo stručni zdravstveni radnici na specijaliziranim odjelima za liječenje opekline.

Doziranje

2 g praška NexoBrid u 20 g gela nanosi se na područje opeklina površine od 100 cm².

NexoBrid se ne smije nanijeti na više od 15% cjelokupne površine tijela u jednom tretmanu (vidjeti također dio 4.4, Koagulopatija).

NexoBrid treba ostati u dodiru s opeklinom 4 sata. Podaci o primjeni NexoBrida na područja na kojima je eshar ostao nakon prve primjene vrlo su ograničeni.

Ne preporučuje se primjenjivati dva ili više puta.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nema podataka o primjeni NexoBrida u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Ove bolesnike treba pažljivo pratiti.

Oštećenje funkcije jetre

Nema podataka o primjeni NexoBrida u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Ove bolesnike treba pažljivo pratiti.

Stariji bolesnici

Iskustvo s NexoBridom u starijih bolesnika (>65 godina) je ograničeno. Kod procjene omjera koristi i rizika u starijih osoba treba uzeti u obzir veću učestalost istovremeno prisutnih bolesti i uzimanje drugih lijekova. Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost NexoBrida u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

NexoBrid nije indiciran za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

Način primjene

Za kožu.

Prije primjene prašak se mora pomiješati s gelom i napraviti jednolični gel.

NexoBrid treba nanijeti na čisto i vlažno područje rane bez keratina (ukloniti mjehure).

Lijekovi koji su topikalno primijenjeni (kao što su srebrni sulfadiazin ili povidon-jod) na ranu moraju se ukloniti, a rana mora biti očišćena prije primjene NexoBrida.

Vidjeti dio 6.6 za upute o pripremi gela NexoBrid.

Priprema bolesnika i područja rane

NexoBridom se može liječiti rana čija cjelokupna površina nije veća od 15% cjelokupne površine tijela (vidjeti također dio 4.4, Koagulopatija).

- Bol se mora liječiti na način koji je uobičajen kod opsežne promjene povoja. S liječenjem boli treba početi najmanje 15 minuta prije primjene NexoBrida.
- Rana se mora temeljito očistiti i površinski keratinski sloj ili mjehuri ukloniti s područja rane jer keratin izolira eshar i tako sprječava izravni kontakt s NexoBridom i uklanjanje eshara NexoBridom.
- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti na rani 2 sata.
- Prije nanošenja NexoBrida moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijekovi mogu ometati djelovanje NexoBrida smanjujući njegovu djelotvornost.
- Sterilna parafinska mast mora se nanijeti kao adhezivna barijera oko područja s kojeg želite ukloniti eshar, tako da je se nanese na udaljenosti nekoliko centimetara od područja liječenja (pomoću dispensera). Parafinski sloj ne smije doći u kontakt s područjem koje treba liječiti kako bi se izbjeglo prekrivanje eshara čime bi se eshar izolirao od izravnog kontakta s NexoBridom. Za sprječavanje moguće iritacije oštećene kože nenamjernim kontaktom s NexoBridom i mogućeg krvarenja iz rane, područja akutne rane kao što su laceracije ili esharotomijski rezovi treba zaštititi slojem sterilne masti ili masnim povojem (npr. vazelinskom gazom).
- Na opeklinu se mora raspršiti sterilna izotonična otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%). Za vrijeme postupka nanošenja preparata mora se održavati vlažnost opeklina.

Primjena NexoBrida

- NexoBrid se mora nanijeti topikalno na navlaženu opeklinu u sloju debljine od 1,5 do 3 milimetara u roku od 15 minuta nakon miješanja.
- Rana se potom mora prekriti sterilnim okluzivnim filmskim povojem koji prijanja za sterilni adhezivni materijal koji se nanio kao barijera prema gornjim uputama (vidjeti *Priprema bolesnika i područja rane*). Gel NexoBrid mora ispuniti cijeli okluzivni povoj, a posebno se treba pobrinuti da ispod okluzivnog povoja ne ostane zrak. Laganim pritiskom na okluzivni povoj na području kontakta s adhezivnom barijerom osigurat će se prijanjanje između okluzivnog filma i sterilne adhezivne barijere te postići potpuno zadržavanje NexoBrida na tretiranom području.

- Povijena rana mora se lagano pokriti debelim, mekanim povojem koji se može pričvrstiti zavojem.
- Povoje mora tako ostati na rani 4 sata.

Uklanjanje NexoBrida

- Primijenite odgovarajuće preventivne lijekove protiv bolova.
- Nakon 4 sata liječenja NexoBridom okluzivni povoj mora se ukloniti pomoću aseptičke tehnike.
- Adhezivna barijera mora se ukloniti pomoću sterilnog tupog instrumenta (npr. špatule za pregled ždrijela).
- Rastopljeni eshar mora se ukloniti s rane brisanjem pomoću sterilnog tupog instrumenta.
- Rana se prvo mora temeljito obrisati velikom sterilnom suhom gazom ili ubrusom, a nakon toga sterilnom gazom ili ubrusom natopljenom sterilnom izotoničnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%). Liječeno područje mora se trljati sve dok se ne pojavi ružičasta površina s točkastim krvarenjem ili bjeličasto tkivo. Trljanjem se neće ukloniti prijanjajući, neotopljeni eshar koji će i dalje ostati na tim područjima.
- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti tako još 2 sata.

Liječenje nakon debridmana opekline

- Područje opekline se nakon debridmana mora odmah pokriti privremenom ili trajnom zamjenskom kožom ili povojima kako bi se spriječilo sušenje i/ili stvaranje pseudoeshara i/ili infekcije.
- Prije nego što se svježe enzimatski očišćeno područje prekrije trajnim presatkom kože ili privremenom zamjenskom kožom mora se staviti natopljen vlažno-suhi povoj.
- Prije primjene presatka ili primarnog povoja dno obrađene rane mora se očistiti i osvježiti, npr. četkanjem ili struganjem, kako bi se omogućilo prijanjanje povoja.
- Rane s opekotinama pune debljine kože ili dubokim opekotinama trebaju se nakon debridmana NexoBridom čim prije pokriti presatkom vlastite kože. Potrebno je također pažljivo razmotriti prekrivanje rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože trajnim presatkom kože (npr. presatkom vlastite kože) ubrzo nakon debridmana NexoBridom.
Vidjeti dio 4.4.

Jedna bočica, gel ili pripremljeni gel NexoBrid smiju se primijeniti samo u jednog bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, ananas ili papain (vidjeti također dio 4.4) ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom sistemski se apsorbira iz područja opeklinskih rana (vidjeti dio 5.2).

NexoBrid se ne preporučuje za primjenu na:

- Penetrirajućim opeklinama gdje su strani materijali (primjerice implantati, elektrostimulatori i prenosnice) i/ili vitalne strukture (primjerice veće krvne žile, oči) izloženi ili bi mogli postati izloženi tijekom debridmana.
- Opeklinama uzrokovanim kemikalijama.
- Ranama koje su kontaminirane radioaktivnim i drugim opasnim tvarima kako bi se izbjegle nepredvidive reakcije s lijekom i povećani rizik od širenja štetne tvari.

Primjena u bolesnika s bolešću srca i pluća ili plućnom bolešću

NexoBrid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolešću srca i pluća ili plućnom bolešću uključujući opeklinu pluća i sumnju na opeklinu pluća.

Kod primjene NexoBrida morate se pridržavati općih načela ispravne njege opekline. To uključuje ispravno pokrivanje tkiva otvorene rane.

Opekline s kojima je iskustvo ograničeno ili ne postoji

Ne postoji iskustvo s primjenom NexoBrida na:

- opekline u perinealnom i genitalnom području.
- električne opekline.

Postoje ograničeni podaci o primjeni NexoBrida na opekline lica.

U takvih se bolesnika NexoBrid mora primjenjivati s oprezom. Tijekom liječenja opekline lica, oči trebaju biti pažljivo zaštićene koristeći kao adhezivnu barijeru mast na bazi petroleja.

Postoje ograničeni farmakokinetički podaci u bolesnika s opečenom ukupnom površinom tijela većom od 15%. Zbog sigurnosnih pitanja (vidjeti također dio 4.4, Koagulopatija) NexoBrid se ne smije primjenjivati na više od 15% cjelokupne površine tijela (TBSA).

Prevenција komplikacija kod opeklinjskih rana

U ispitivanjima NexoBrida ranama s vidljivim ostacima kože omogućilo se cijeljenje spontanom epitelizacijom. U nekoliko slučajeva nije došlo do odgovarajućeg cijeljenja te je kasnije bilo potrebno presađivanje vlastite kože, što je dovelo do znatno kasnijeg zatvaranja rane koje je povezano s povećanim rizikom od komplikacija rane. Stoga rane kod kojih su prisutne opekline pune debljine kože i duboke opekline treba nakon debridmana NexoBridom čim prije pokriti presatkom vlastite kože (vidjeti dio 5.1 za rezultate ispitivanja). Nakon debridmana NexoBridom potrebno je pažljivo razmotriti i prekrivanje dubokih rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože trajnim presatkom kože (npr. presatkom vlastite kože). Vidjeti također dio 4.2 i 4.8.

Kao i u slučaju pripreme dna rane kirurškim debridmanom, područje debridmana treba odmah pokriti privremenim ili trajnim presatkom kože ili povojima kako bi se spriječilo sušenje i/ili stvaranje pseudoeshara i/ili infekcije. Kad se područje svježe obrađeno debridmanom enzimima pokriva trajnim kožnim presatkom (npr. vlastitom kožom) ili privremenim kožnim presatkom (npr. kožom druge osobe), potrebno je paziti da dno debridmanom obrađene rane bude očišćeno i osvježeno, npr. četkanjem ili struganjem kako bi se omogućilo prijanjanje povoja.

Zaštita očiju

Treba izbjegavati izravni kontakt s očima. Ako postoji rizik od kontakta s očima, bolesnikove oči treba zaštititi oftalmološkom mašću.

U slučaju kontakta s očima, oči treba ispirati obilnom količinom vode najmanje 15 minuta.

Reakcije preosjetljivosti, izlaganje kože

Postoje izvješća o ozbiljnim alergijskim reakcijama uključujući anafilaksiju (sa znakovima kao što su osip, eritem, hipotenzija, tahikardija) kod bolesnika koji su podvrgnuti debridmanu s NexoBridom.

U literaturi su zabilježene alergijske reakcije na bromelain (uključujući anafilaktičke reakcije i druge reakcije ranog tipa sa znakovima kao što su bronhospazam, angioedem, urtikarija i reakcije sluznica i gastrointestinalne reakcije. Uz to je zabilježen i kasni tip alergijske reakcije (heilitis) nakon dugotrajne izloženosti kože (sredstvo za ispiranje usta), kao i sumnja na senzibilizaciju nakon oralne izloženosti i ponavljane izloženosti dišnih puteva na radnom mjestu.

Sposobnost NexoBrida (proteinski lijek) da izazove alergijsku senzibilizaciju treba uzeti u obzir kod ponovne kasnije izloženosti bolesnika proizvodima koji sadrže bromelain. Ne može se preporučiti primjena NexoBrida kod ponovnih opeklinjskih ozljeda.

U slučaju izloženosti kože, NexoBrid treba isprati vodom kako bi se smanjila vjerojatnost senzibilizacije kože (vidjeti dio 6.6).

Križna osjetljivost

U literaturi je zabilježena križna osjetljivost između bromelaina i papaina, kao i proteina lateksa (poznata kao sindrom alergije na lateks i voće), pčelinjeg otrova i peludi maslinovog drveta.

Koagulopatija

Nije poznato ima li primjena NexoBrida ikakav klinički važan učinak na hemostazu. Povećana frekvencija srca (uključujući tahikardiju), smanjena agregacija trombocita i snižena razina fibrinogena u plazmi te umjereno produženo parcijalno tromboplastinsko i protrombinsko vrijeme zabilježeni su u literaturi kao mogući učinci nakon peroralne primjene bromelaina. *In vitro* podaci i podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da bromelain može poticati i fibrinolizu. Tijekom kliničkog razvoja NexoBrida nije bilo znakova pojačane sklonosti krvarenju niti krvarenju na mjestu debridmana.

NexoBrid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poremećajima koagulacije, niskim brojem trombocita i povećanim rizikom od krvarenja zbog drugih uzroka, npr. peptičkog ulkusa i sepse. Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova poremećaja koagulacije.

Praćenje

Uz rutinsko praćenje kakvo se provodi u bolesnika s opeklinama (npr., vitalni znakovi, status volumena/vode/elektrolita, kompletna krvna slika, razine serumskog albumina i jetrenih enzima), kod bolesnika liječenih NexoBridom treba pratiti pojavu:

- povišenja tjelesne temperature.
- znakova lokalnih i sistemskih upalnih i infektivnih procesa.
- stanja koja može izazvati ili pogoršati premedikacija analgeticima (npr. dilatacija želuca, mučnina i rizik od iznenadnog povraćanja, konstipacija) ili antibiotska profilaksa (npr., proljev).
- znakova lokalne ili sustavne alergijske reakcije.
- mogućih učinaka na hemostazu (vidjeti gore).

Uklanjanje topikalno primijenjenih antibakterijskih lijekova prije primjene NexoBrida

Prije primjene NexoBrida moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijek može ometati djelovanje NexoBrida smanjujući njegovu djelotvornost.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s NexoBridom.

Smanjena agregacija trombocita i snižena razina fibrinogena u plazmi te umjereno produženje parcijalnog tromboplastinskog i protrombinskog vremena zabilježeni su kao mogući učinci bromelaina nakon peroralne primjene. *In vitro* podaci i podaci prikupljeni u ispitivanjima na životinjama pokazuju da bromelain može potaknuti i fibrinolizu. Stoga je potreban oprez i praćenje bolesnika kad se istovremeno propisuju lijekovi koji utječu na koagulaciju. Vidjeti također dio 4.4.

Nakon apsorpcije, NexoBrid inhibira citokrom P 450 2C8 (CYP2C8) i P450 2C9 (CYP2C9). To treba uzeti u obzir ako se NexoBrid primjenjuje u bolesnika koji primaju supstrate CYP2C8 (uključujući amiodaron, amodiakvin, klorokin, fluvastatin, paklitaksel, pioglitazon, repaglinid, roziglitazon, sorafenib i torasemid) i supstrate CYP2C9 (uključujući ibuprofen, tolbutamid, glipizid, losartan, celekoksib, varfarin i fenitoin).

Topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi (npr. srebro sulfadiazin ili povidon jodid) mogu smanjiti djelotvornost NexoBrida (vidjeti dio 4.4).

Bromelain može pojačati djelovanje fluorouracila i vinkristina. Bolesnike treba pratiti zbog povećane toksičnosti.

Bromelain može pojačati hipotenzivni učinak ACE inhibitora uzrokujući veće sniženje krvnog tlaka od očekivanog. Treba pratiti krvni tlak u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore.

Bromelain može povećati omamljenost prouzročenu nekim lijekovima (npr. benzodiazepinima, barbituratima, narkoticima i antidepresivima). Ovo treba uzeti u obzir prilikom doziranja tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni NexoBrida u trudnica.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna da bi se ispravno procijenila mogućnost utjecaja NexoBrida na embrionalni/fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Budući da sigurna primjena NexoBrida tijekom trudnoće još nije utvrđena, ne preporučuje se koristiti NexoBrid tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se koncentrat proteolitičkih enzima obogaćen bromelainom ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti na najmanje 4 dana od početka primjene NexoBrida.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja procjene učinaka NexoBrida na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave primjene NexoBrida su lokalna bol i prolazna pireksija/hipertermija. Kad se NexoBrid primjenjivao prema režimu koji je uključivao primjenu preporučene preventivne analgezije u skladu s rutinskom praksom kod opsežne zamjene povoja u bolesnika s opeklinama, kao i stavljanje antibakterijskih obloga na područje koje se liječi prije i nakon primjene NexoBrida (vidjeti dio 4.2), bol je zabilježena u 3,6% bolesnika, a pireksija/hipertermija u 19,1% bolesnika. Učestalost boli i pireksije/hipertermije bila je viša kad ove mjere opreza nisu bile primijenjene (vidjeti niže).

Tablični popis nuspojava

Učestalost se u daljnjem tekstu prikazuje prema sljedećim definicijama:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Učestalosti niže navedenih nuspojava temelje se na primjeni NexoBrida za uklanjanje eshara iz dubokih opeklini koje zahvaćaju djelomičnu ili punu debljinu kože zajedno s lokalnom antibakterijskom profilaksom, preporučenom analgezijom, kao i pokrivanjem područja rane nakon primjene NexoBrida tijekom 4 sata okluzivnim povojem kako bi se NexoBrid zadržao na rani.

Zvjezdica (*) znači da su za tu nuspojavu navedene dodatne informacije ispod popisa nuspojava.

Infekcije i infestacije

Često: infekcija rane

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: komplikacije rane*

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: pireksija/hipertermija*

Često: lokalna bol*

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: ozbiljne alergijske reakcije uključujući anafilaksiju

Opis odabranih nuspojava

Pireksija/hipertermija

U ispitivanjima u kojima su se rutinski primjenjivali antibakterijski oblozi na područje liječenja prije i nakon primjene NexoBrida (vidjeti dio 4.2) pireksija ili hipertermija zabilježena je u 19,1% bolesnika liječenih NexoBridom i 15,8% kontrolnih ispitanika liječenih prema standardnoj skrbi. U skupini liječenoj NexoBridom ovaj je događaj ocijenjen kao blag u 9,1% bolesnika, umjeren u 9,1% bolesnika i težak u 0% bolesnika.

U ispitivanjima bez antibakterijskih obloga pireksija ili hipertermija zabilježena je u 35,6% bolesnika liječenih NexoBridom u usporedbi s 18,6% kontrolnih ispitanika. U skupini liječenoj NexoBridom ovaj je događaj ocijenjen kao blag u 30,0% bolesnika, umjeren u 5,6% bolesnika i težak u 1,1% bolesnika.

Bol

U ispitivanjima u kojima je protokol liječenja NexoBridom uključivao preventivnu analgeziju koja se rutinski primjenjivala kod opsežne promjene povoja u bolesnika s opeklinama (vidjeti dio 4.2) lokalna bol bila je zabilježena u 3,6% bolesnika liječenih NexoBridom i 4,0% kontrolnih ispitanika liječenih prema standardnoj skrbi. U skupini liječenoj NexoBridom, ovaj je događaj ocijenjen kao blag u 0,9% bolesnika, umjeren u 0,9% bolesnika i težak u 1,8% bolesnika.

U ispitivanjima u kojima su bolesnici liječeni NexoBridom dobivali analgeziju na zahtjev lokalna bol zabilježena je u 23,3% bolesnika liječenih NexoBridom i u 11,4% kontrolnih bolesnika. U skupini liječenoj NexoBridom ovaj je događaj ocijenjen kao blag u 6,7% bolesnika, umjeren u 7,8% bolesnika i težak u 8,9% bolesnika.

Komplikacije rane

U fazi II i fazi III kliničkih ispitivanja određene vrste komplikacija rane češće su zabilježene u skupini liječenoj NexoBridom nego u skupini liječenoj prema standardnoj skrbi kakva se primjenjuje na mjestu ispitivanja. Te su komplikacije uključivale produblјivanje rane ili sušenje (raspadanje) u 5 bolesnika (2,4%) liječenih NexoBridom i 0 bolesnika liječenih prema standardnoj skrbi, kao i (djelomično) neuspjelo presađivanje kože u 6 bolesnika (2,9%) liječenih NexoBridom i 2 (1,6%) bolesnika liječena prema standardnoj skrbi (vidjeti dio 4.4).

Opće infekcije

U fazi II i III kliničkih ispitivanja opće infekcije (nepovezane s ranom, npr. infekcije mokraćnih puteva, virusne infekcije) češće su bile zabilježene u skupini liječenoj NexoBridom (0,147 događaja po bolesniku) nego u skupini liječenoj prema standardnoj skrbi (0,079 događaja po bolesniku).

Pedijatrijska populacija

Postoje samo ograničeni sigurnosni podaci iz primjene na pedijatrijskoj populaciji. Iz tih se podataka očekuje da je cjelokupni sigurnosni profil u djece u dobi od 4 ili više godina i u adolescenata sličan onome u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Liječenje bolesnika s dubokim opeklinama koje zahvaćaju djelomičnu i/ili punu debljinu kože pomoću koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom pripremljenima u omjeru praška i gela od 1:5 (0,16 g po gramu zamiješanog gela) u sklopu ispitivanja nije imalo značajno različite rezultate u pogledu sigurnosti primjene u usporedbi s liječenjem koncentratom proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom pripremljenima u omjeru praška i gela od 1:10 (0,09 g po 1 gramu zamiješanog gela).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje rana i čireva, proteolitički enzimi;
ATK oznaka: D03BA03

Koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom topikalno je sredstvo za debridman koje se primjenjuje za uklanjanje eshara u dubokim opeklinama djelomične i/ili pune debljine kože.

Mehanizam djelovanja

Mješavina enzima u NexoBridu otapa eshar u opeklini. Nije utvrđeno koje su komponente točno odgovorne za taj učinak. Glavni sastojak je bromelain iz stabljike ananasa.

Klinička djelotvornost

Tijekom kliničkog razvoja ukupno je 362 bolesnika bilo liječeno koncentratom proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom.

Djelotvornost NexoBrida u ljudi procijenila se u odnosu na standardnu skrb u fazi III randomiziranog, multicentričnog, multinacionalnog potvrdnog ispitivanja otvorenog tipa u hospitaliziranih bolesnika s dubokim termičkim opeklinama djelomične i/ili pune debljine kože koje su zahvaćale 5% do 30% cjelokupne površine tijela, s time da ukupno opečeno područje nije zahvaćalo više od 30% cjelokupne površine tijela.

NexoBrid (2 g/100 cm², što odgovara 0,02 g/cm²) se primijenio onako kao je opisano u dijelu 4.2.

Standardna skrb sastojala se od primarne kirurške ekscizije i/ili nekirurškog debridmana pomoću topikalnih lijekova kako bi se izazvala maceracija i autoliza eshara, ovisno o standardnoj praksi na pojedinom mjestu ispitivanja.

Raspon dobi bolesnika u skupini liječenoj NexoBridom iznosio je 4,4 do 55,7 godina. Raspon dobi bolesnika u skupini liječenoj prema standardnoj skrbi iznosio je 5,1 do 55,7 godina.

Djelotvornost uklanjanja eshara procijenila se određivanjem postotka površine rane sa zaostalim esharom koji je trebalo naknadno ukloniti ekscizijom ili dermabrazijom i postotka rana iz kojih se morao kirurški ukloniti.

Utjecaj vremena na uklanjanje eshara procijenio se u bolesnika u kojih se eshar uspješno uklonio (s najmanje 90% eshara uklonjenog iz svih opeklinskih rana zajedno) određivanjem razdoblja koje je proteklo od ozljede i od informiranog pristanka do uspješnog uklanjanja.

Primarne mjere ishoda za analizu djelotvornosti bile su:

- postotak dubokih rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože i zahtijevaju eksciziju ili dermabraziju i
- postotak dubokih rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože prekrivenih presatkom vlastite kože.

Ova se mjera ishoda može procijeniti samo kod dubokih opeklinskih rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože bez zahvaćanja pune debljine kože zato što opekline koje zahvaćaju punu debljinu kože uvijek zahtijevaju pokrivanje presatkom kože.

Niže su sažeto prikazani podaci o djelotvornosti prikupljeni u ovom ispitivanju u svih dobnih skupina zajedno, kao i analiza podskupina djece i adolescenata.

	NexoBrid	Standardna skrb	p-vrijednost
Duboke opekline djelomične debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)			
Broj rana	106	88	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	15,1%	62,5%	<0,0001
% površine rane obrađen ekscizijom ili dermoabrazijom ¹ (srednja vrijednost ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Duboke opekline djelomične debljine kože pokrivena presatkom vlastite kože*			
Broj rana	106	88	
% rana prekrivenih presatkom	17,9%	34,1%	0,0099
% područja rane prekriveno presatkom (srednja vrijednost ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Duboke opekline djelomične i/ili pune debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)			
Broj rana	163	170	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	24,5%	70,0%	<0,0001
% površine rane obrađen ekscizijom ili dermabrazijom ¹ (srednja vrijednost ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Vrijeme do potpunog zatvaranja rane (vrijeme od informiranog pristanka**)			
Broj bolesnika ²	70	78	
Dani do zatvaranja posljednje rane (srednja vrijednost ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Vrijeme do uspješnog odstranjenja eshara			
Broj bolesnika	67	73	
Dani (srednja vrijednost ± SD) od ozljede	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dani (srednja vrijednost ± SD) od pristanka	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Bolesnici u kojih nije zabilježeno uspješno uklanjanje eshara	7	8	

¹ Mjereno na prvoj obradi ako je bilo više od jedne kirurške obrade.

² Svi randomizirani bolesnici s dostupnim podacima o potpunom zatvaranju rane.

*Ishod se može odrediti samo za duboke rane koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože u kojima nema područja zahvaćenosti pune debljine kože zato što rane koje zahvaćaju punu debljinu kože uvijek zahtijevaju pokrivanje presatkom.

**Obrazac za informirani pristanak

Sljedeća tablica prikazuje rezultate kod mješovitih rana. Usporedbe u mješovitim rana treba interpretirati s oprezom jer se temelje na skupinama koje nisu potpuno randomizirane, a mješovite su rane liječene Nexobridom bile ukupno veće i imale su veće područje zahvaćanja pune debljine kože.

Mješovite rane (s područjima djelomične i pune debljine kože) koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)

	NexoBrid (broj rana)	Standardna skrb (broj rana)
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% površine rane obrađen ekscizijom ili dermoabrazijom	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Mješovite rane (s područjima djelomične i pune debljine kože) prekrivene presatkom vlastite kože

	NexoBrid (broj rana)	Standardna skrb (broj rana)
Početne karakteristike svih mješovitih opekline	48 rana	60 rana
Veličina: % srednje vrijednosti ukupne površine tijela	7,43	6,33
Dubina:		
površinski (% ukupne površine tijela)	0,67	0,92
duboka djelomična debljina (% ukupne površine tijela)	3,85	3,13
puna debljina (% ukupne površine tijela)	2,90	2,29
Incidencija presatka vlastite kože	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% površine rane prekrivene presatkom vlastite kože	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Sljedeća tablica pokazuje vrijeme potrebno za potpuno zatvaranje rane od početka debridmana.*

Vrsta rane	NexoBrid Dani (srednja vrijednost ± SD) (broj rana)	Standardna skrb Dani (srednja vrijednost ± SD) (broj rana)
Sve rane (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Rane nepokrivene presatkom vlastite kože (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Rane pokrivene presatkom vlastite kože (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Duboke rane djelomične debljine kože	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Rane pune debljine kože	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)

Mješovite rane (duboke rane djelomične i pune debljine kože)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Mješovite rane nepokrivene presatkom vlastite kože	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Mješovite rane pokrivene presatkom vlastite kože	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Te usporedbe treba interpretirati s oprezom jer se temelje na skupinama koje nisu potpuno randomizirane.

¹ ITT (populacija planirana za liječenje): svi randomizirani bolesnici

Razlika u vremenu do potpunog zatvaranja rane uglavnom je povezana sa strategijom liječenja rane koju je liječnik primijenio, gdje pokušaj da se minimalizira presađivanje i omogući spontana epitelizacija područja rane u kojoj je još prisutan dermis može produžiti vrijeme do prvog presađivanja vlastite kože (vrijeme do presađivanja vlastite kože: NexoBrid: 14,7 dana nasuprot standardnom liječenju: 5,9 dana) i tako produžiti vrijeme do potpunog zatvaranja rane.

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti dobiveni iz ovog ispitivanja iz analiza podskupina za djecu i adolecente sažeti su u nastavku. Dostupni podaci su ograničeni te Nexobrid ne treba koristiti u bolesnika mlađih od 18 godina.

	NexoBrid	Standardna skrb	p-vrijednost
Duboke opekline djelomične debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)			
Broj rana	23	22	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	21,7%	68,2%	0,0017
% površine rane obrađen ekscizijom ili dermoabrazijom ¹ (srednja vrijednost ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Duboke opekline djelomične debljine kože pokrivene presatkom vlastite kože*			
Broj rana	23	22	
% rana pokrivenih presatkom	21,7%	31,8%	0,4447
% područja rane pokriveno presatkom (srednja vrijednost ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Duboke opekline djelomične i/ili pune debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)			
Broj rana	29	41	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	20,7%	78%	<0,0001
% površine rane obrađen ekscizijom ili dermoabrazijom ¹ (srednja vrijednost ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Vrijeme do potpunog zatvaranja rane (vrijeme od informiranog pristanka**)			
Broj bolesnika ²	14	15	
Dani do zatvaranja posljednje rane (srednja vrijednost ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Vrijeme do uspješnog uklanjanja eshara			
Broj bolesnika	14	15	
Dani (srednja vrijednost ± SD) od ozljede	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dani (srednja vrijednost ± SD) od informiranog pristanka	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Bolesnici u kojih nije zabilježeno uspješno uklanjanje eshara	0	1	

¹ Mjereno na prvoj obradi ako je bilo više od jedne kirurške obrade.

² Svi randomizirani bolesnici s dostupnim podacima o potpunom zatvaranju rane.

*Ishod se može odrediti samo za duboke rane koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože u kojima nema područja zahvaćenosti pune debljine kože zato što rane koje zahvaćaju punu debljinu kože uvijek zahtijevaju pokrivanje presatkom.

** Obrazac za informirani pristanak

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka NexoBrid u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju opekline vanjske površine tijela (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Opseg sustavne apsorpcije iz opeklina, C_{max} , T_{max} , AUC i $t_{1/2}$ bromelaina iz NexoBrida ispitani su u 16 bolesnika s termičkim opeklinama djelomične debljine kože (srednje i duboke dermalne opeklina). Prosječna cjelokupna površina tijela iznosila je 10%, 60% područja liječenih opeklinarskih rana zahvaćalo je djelomičnu i/ili punu debljinu kože. NexoBrid se primijenio jedanput na opeklinarsku ranu u dozi od 2 g NexoBrid praška/20 g gela/100 cm² kože.

Koncentracije NexoBrida u serumu utvrdile su se pomoću modificirane sendvič-metode elektrokemiluminiscentnog (ECL) imunološkog određivanja.

Ukupna primijenjena doza bila je u rasponu od 5 do 30 g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom iz NexoBrida. U 4 bolesnika, koji su primili dozu od 5, 9, 12 g odnosno 17 g, postojali su znakovi izrazito povišene sistemske apsorpcije.

C_{max} bio je 6020 ± 5020 ng/ml (srednja vrijednost \pm SD) za skupinu od 15 bolesnika, u rasponu od 888 do 15 700 ng/ml. U 4 bolesnika sa znakovima povećane apsorpcije raspon C_{max} normaliziran prema dozi iznosio je od 788 do 900 ng/ml po gramu NexoBrida. U ostalih bolesnika, C_{max} normaliziran prema dozi kretao se u rasponu od 141 do 523 ng/ml po gramu NexoBrida.

C_{max} od 40 μ g/ml može se postići u ljudi nakon primjene NexoBrida prema uvjetima odobrenja, kad se uzme u obzir da je farmakokinetika bila procijenjena samo u bolesnika s pretežno površinskim opeklinama koji su primili polovicu maksimalne doze.

AUC u razdoblju od nula do 48 sati nakon primjene (AUC_{zadnji}) iznosio je $43\,400 \pm 46\,100$ ngh/ml (srednja vrijednost \pm SD) za skupinu od 15 bolesnika, uz raspon od 4560 do 167 000 ngh/ml. U bolesnika sa znakovima povećane apsorpcije, raspon AUC_{zadnji} normaliziran prema dozi (po gramu NexoBrida) iznosio je od 4500 do 9820 ngh/ml po gramu NexoBrida. U ostalih bolesnika AUC_{zadnji} normaliziran prema dozi bio je u rasponu od 887 do 3930 ngh/ml po gramu NexoBrida.

Ovi rezultati za C_{max} i AUC_{zadnji} pokazuju da sustavna apsorpcija može ovisiti i o primijenjenoj dozi NexoBrida (proporcionalno pokrivenoj površini rane) i drugim čimbenicima svojstvenima bolesniku.

T_{max} u 10 od 15 bolesnika iznosio je 2 sata, a u 5 bolesnika T_{max} iznosio je 4 sata.

Distribucija

Prema podacima u literaturi približno se 50% bromelaina u plazmi veže za ljudske antiproteinaze α_2 -makroglobulin i α_1 -antikimotripsin u plazmi.

Eliminacija:

Terminalni poluvijek (određen iz podataka za razdoblje od 16 do 48 sati nakon doze u 12 bolesnika) iznosio je $11,7 \pm 3,5$ sati (srednja vrijednost \pm SD), uz raspon od 8,5 do 19,9 sati.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri i opseg apsorpcije u djece nisu ispitani.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

NexoBrid se dobro podnosio kod primjene na intaktnu kožu patuljaste svinje, ali je izazvao tešku nadraženost i bol kad se primijenio na oštećenu (abradiranu) kožu.

Patuljaste svinje dobro su podnijele jednokratnu intravensku infuziju otopine pripremljene od praška NexoBrid u dozi do razine od 12 mg/kg (*postigavši razine u plazmi 2,5 puta više od razina u ljudskoj plazmi nakon primjene klinički predložene doze na 15% cjelokupne površine tijela*), ali više doze bile su očigledno toksične, uzrokujući krvarenje u nekoliko tkiva. Kod ponavljane primjene doze do 12 mg/kg intravenskom injekcijom svakog trećeg dana, patuljaste svinje dobro su podnijele prve tri injekcije, ali nakon sljedeće tri injekcije opaženi su klinički znakovi teške toksičnosti (npr. krvarenje u nekoliko organa). Takvi učinci još su se mogli vidjeti nakon razdoblja oporavka od 2 tjedna.

U ispitivanjima utjecaja intravenski primijenjenog NexoBrida na embriofetalni razvoj u štakora i kunića nije bilo dokaza neizravnih ili izravnih toksičnih učinaka na razvoj embrija/fetusa. Međutim, razine maternalne izloženosti bile su znatno niže od maksimalnih kakve su zabilježene u kliničkoj primjeni (10-500 puta niže od ljudskog AUC, 3-50 puta niže od ljudskog C_{max}). Budući da su roditeljske životinje slabo podnosile NexoBrid, ta se ispitivanja ne smatraju važnima za procjenu rizika u ljudi. Kad se provjeravao standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima, NexoBrid nije pokazao genotoksično djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak NexoBrid

amonijev sulfat
acetatna kiselina

Gel

karbomer 980
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Prije primjene NexoBrida, lijekovi topikalno primijenjeni (kao što su sulfadiazin srebro ili povidon jod) na mjesto rane moraju se ukloniti i rana se mora očistiti. Preostali antibakterijski lijekovi mogu ometati djelovanje NexoBrida smanjujući njegovu djelotvornost.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

S mikrobiološkog stajališta i s obzirom na to da enzimsko djelovanje pripravka progresivno slabi nakon miješanja, pripremljeni pripravak treba primijeniti odmah nakon pripreme (u roku od 15 minuta).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C-8°C).

Čuvati uspravno kako bi gel ostao na dnu boce i u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 g praška u bočici (staklo tipa II), zatvorenoj gumom (brombutil), čepom i pokrivenoj zatvaračem (aluminij) te 20 g gela u boci (borosilikat, staklo tipa I) zatvorenoj gumenim čepom i pokrivenoj navojnim zatvaračem (polipropilenski, s evidencijom otvaranja).

Veličina pakiranja: 1 bočica praška i 1 boca gela.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zabilježeno je profesionalno izlaganje bromelainu koje je dovelo do senzibilizacije. Senzibilizacija se mogla dogoditi zbog udisanja praška bromelaina. Alergijske reakcije na bromelain uključuju anafilaktičke reakcije i druge vrste reakcija ranog tipa sa znakovima kao što su bronhospazam, angioedem, urtikarija i reakcije sluznica i gastrointestinalnog sustava. To treba uzeti u obzir prilikom miješanja praška NexoBrid s gelom. Prašak se ne smije udisati. Vidjeti također dio 4.4.

Mora se izbjegavati slučajno izlaganje očiju. U slučaju izlaganja očiju, izložene oči moraju se isprati obilnom količinom vode najmanje 15 minuta. U slučaju izlaganja kože, NexoBrid se mora isprati s kože vodom.

Priprema gela NexoBrid (miješanje praška s gelom)

- Prašak NexoBrid i gel su sterilni. Kod miješanja praška s gelom mora se koristiti aseptička tehnika.
- Otvorite bočicu s praškom tako što ćete pažljivo ukloniti aluminijski zatvarač i gumeni čep.
- Prilikom otvaranja boce s gelom, morate provjeriti odvajaju li se sigurnosni prsten od zatvarača boce. Ako je sigurnosni prsten već bio odvojen od zatvarača prije otvaranja, bocu s gelom morate baciti i upotrijebiti drugu, novu bocu s gelom.
- Prenesite prašak u odgovarajuću bocu s gelom.
- Prašak i gel moraju se temeljito miješati sve dok se ne dobije jednolika mješavina svijetlo bež do svijetlo smeđe boje. Za to je obično potrebno miješati prašak i gel 1 do 2 minute.
- Gel se mora pripremiti uz krevet bolesnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/803/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.12.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

NexoBrid 5 g prašak i gel za gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 5 g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja (ili 5 g/55 g gela).

Proteolitički enzimi su mješavina enzima ekstrahiranih iz stabljike biljke *Ananas comosus* (ananasa).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i gel za gel.

Prašak je bjelkaste do bež boje. Gel je proziran i bezbojan.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

NexoBrid je indiciran za uklanjanje eshara u odraslih s dubokim termičkim opeklinama djelomične i pune debljine kože.

4.2 Doziranje i način primjene

NexoBrid smiju primjenjivati samo stručni zdravstveni radnici na specijaliziranim odjelima za liječenje opekline.

Doziranje

5 g praška NexoBrid u 50 g gela nanosi se na područje opekline površine od 250 cm².

NexoBrid se ne smije nanijeti na više od 15% cjelokupne površine tijela u jednom tretmanu (vidjeti također dio 4.4, Koagulopatija).

NexoBrid treba ostati u dodiru s opeklinom 4 sata. Podaci o primjeni NexoBrida na područja na kojima je eshar ostao nakon prve primjene vrlo su ograničeni.

Ne preporučuje se primjenjivati dva ili više puta.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nema podataka o primjeni NexoBrida u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Ove bolesnike treba pažljivo pratiti.

Oštećenje funkcije jetre

Nema podataka o primjeni NexoBrida u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Ove bolesnike treba pažljivo pratiti.

Stariji bolesnici

Iskustvo s NexoBridom u starijih bolesnika (>65 godina) je ograničeno. Kod procjene omjera koristi i rizika u starijih osoba treba uzeti u obzir veću učestalost istovremeno prisutnih bolesti i uzimanje drugih lijekova. Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost NexoBrida u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

NexoBrid nije indiciran za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

Način primjene

Za kožu.

Prije primjene prašak se mora pomiješati s gelom i napraviti jednolični gel.

NexoBrid treba nanijeti na čisto i vlažno područje rane bez keratina (ukloniti mjhure).

Lijekovi koji su topikalno primijenjeni (kao što su srebrni sulfadiazin ili povidon-jod) na ranu moraju se ukloniti, a rana mora biti očišćena prije primjene NexoBrida.

Vidjeti dio 6.6 za upute o pripremi gela NexoBrid.

Priprema bolesnika i područja rane

NexoBridom se može liječiti rana čija cjelokupna površina nije veća od 15% cjelokupne površine tijela (vidjeti također dio 4.4, Koagulopatija).

- Bol se mora liječiti na način koji je uobičajen kod opsežne promjene povoja. S liječenjem boli treba početi najmanje 15 minuta prije primjene NexoBrida.
- Rana se mora temeljito očistiti i površinski keratinski sloj ili mjehuri ukloniti s područja rane jer keratin izolira eshar i tako sprječava izravni kontakt s NexoBridom i uklanjanje eshara NexoBridom.
- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti na rani 2 sata.
- Prije nanošenja NexoBrida moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijekovi mogu ometati djelovanje NexoBrida smanjujući njegovu djelotvornost.
- Sterilna parafinska mast mora se nanijeti kao adhezivna barijera oko područja s kojeg želite ukloniti eshar, tako da je se nanese na udaljenosti nekoliko centimetara od područja liječenja (pomoću dispensera). Parafinski sloj ne smije doći u kontakt s područjem koje treba liječiti kako bi se izbjeglo prekrivanje eshara čime bi se eshar izolirao od izravnog kontakta s NexoBridom. Za sprječavanje moguće iritacije oštećene kože nenamjernim kontaktom s NexoBridom i mogućeg krvarenja iz rane, područja akutne rane kao što su laceracije ili esharotomijski rezovi treba zaštititi slojem sterilne masti ili masnim povojem (npr. vazelinskom gazom).
- Na opeklinu se mora raspršiti sterilna izotonična otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%). Za vrijeme postupka nanošenja preparata mora se održavati vlažnost opeklina.

Primjena NexoBrida

- NexoBrid se mora nanijeti topikalno na navlaženu opeklinu u sloju debljine od 1,5 do 3 milimetara u roku od 15 minuta nakon miješanja.
- Rana se potom mora prekriti sterilnim okluzivnim filmskim povojem koji prijanja za sterilni adhezivni materijal koji se nanio kao barijera prema gornjim uputama (vidjeti *Priprema bolesnika i područja rane*). Gel NexoBrid mora ispuniti cijeli okluzivni povoj, a posebno se treba pobrinuti da ispod okluzivnog povoja ne ostane zrak. Laganim pritiskom na okluzivni povoj na području kontakta s adhezivnom barijerom osigurat će se prijanjanje između

okluzivnog filma i sterilne adhezivne barijere te postići potpuno zadržavanje NexoBrida na tretiranom području.

- Povijena rana mora se lagano pokriti debelim, mekanim povojem koji se može pričvrstiti zavojem.
- Povoje mora tako ostati na rani 4 sata.

Uklanjanje NexoBrida

- Primijenite odgovarajuće preventivne lijekove protiv bolova.
- Nakon 4 sata liječenja NexoBridom okluzivni povoj mora se ukloniti pomoću aseptičke tehnike.
- Adhezivna barijera mora se ukloniti pomoću sterilnog tupog instrumenta (npr. špatule za pregled ždrijela).
- Rastopljeni eshar mora se ukloniti s rane brisanjem pomoću sterilnog tupog instrumenta.
- Rana se prvo mora temeljito obrisati velikom sterilnom suhom gazom ili ubrusom, a nakon toga sterilnom gazom ili ubrusom natopljenom sterilnom izotoničnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%). Liječeno područje mora se trljati sve dok se ne pojavi ružičasta površina s točkastim krvarenjem ili bjeličasto tkivo. Trljanjem se neće ukloniti prijanjajući, neotopljeni eshar koji će i dalje ostati na tim područjima.
- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti tako još 2 sata.

Liječenje nakon debridmana opeklina

- Područje opeklina se nakon debridmana mora odmah pokriti privremenom ili trajnom zamjenskom kožom ili povojima kako bi se spriječilo sušenje i/ili stvaranje pseudoeshara i/ili infekcije.
- Prije nego što se svježe enzimatski očišćeno područje prekrije trajnim presatkom kože ili privremenom zamjenskom kožom mora se staviti natopljen vlažno-suhi povoj.
- Prije primjene presatka ili primarnog povoja dno obrađene rane mora se očistiti i osvježiti, npr. četkanjem ili struganjem, kako bi se omogućilo prijanjanje povoja.
- Rane s opekotinama pune debljine kože ili dubokim opekotinama trebaju se nakon debridmana NexoBridom čim prije pokriti presatkom vlastite kože. Potrebno je također pažljivo razmotriti prekrivanje rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože trajnim presatkom kože (npr. presatkom vlastite kože) ubrzo nakon debridmana NexoBridom. Vidjeti dio 4.4.

Jedna bočica, gel ili pripremljeni gel NexoBrid smiju se primijeniti samo u jednog bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, ananas ili papain (vidjeti također dio 4.4) ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom sistemski se apsorbira iz područja opeklinih rana (vidjeti dio 5.2).

NexoBrid se ne preporučuje za primjenu na:

- Penetrirajućim opeklinama gdje su strani materijali (primjerice, implantati, elektrostimulatori i prenosnice) i/ili na vitalne strukture (primjerice veće krvne žile, oči) izloženi ili bi mogli postati izloženi tijekom debridmana
- Opeklinama uzrokovanim kemikalijama.
- Ranama koje su kontaminirane radioaktivnim i drugim opasnim tvarima kako bi se izbjegle nepredvidive reakcije s lijekom i povećani rizik od širenja štetne tvari.

Primjena u bolesnika s bolešću srca i pluća ili plućnom bolešću

NexoBrid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolešću srca i pluća ili plućnom bolešću uključujući opeklinu pluća i sumnju na opeklinu pluća.

Kod primjene NexoBrida morate se pridržavati općih načela ispravne njege opekline. To uključuje ispravno pokrivanje tkiva otvorene rane.

Opekline s kojima je iskustvo ograničeno ili ne postoji

Ne postoji iskustvo s primjenom NexoBrida na:

- opekline u perinealnom i genitalnom području.
- električne opekline.

Postoje ograničeni podaci o primjeni NexoBrida na opekline lica.

U takvih se bolesnika NexoBrid mora primjenjivati s oprezom. Tijekom liječenja opekline lica, oči trebaju biti pažljivo zaštićene koristeći kao adhezivnu barijeru mast na bazi petroleja.

Postoje ograničeni farmakokinetički podaci u bolesnika s opečenom ukupnom površinom tijela većom od 15%. Zbog sigurnosnih pitanja (vidjeti također dio 4.4, Koagulopatija) NexoBrid se ne smije primjenjivati na više od 15% cjelokupne površine tijela (TBSA).

Prevenција komplikacija kod opeklinskih rana

U ispitivanjima NexoBrida ranama s vidljivim ostacima kože omogućilo se cijeljenje spontanom epitelizacijom. U nekoliko slučajeva nije došlo do odgovarajućeg cijeljenja te je kasnije bilo potrebno presađivanje vlastite kože, što je dovelo do znatno kasnijeg zatvaranja rane koje je povezano s povećanim rizikom od komplikacija rane. Stoga rane kod kojih su prisutne opekline pune debljine kože i duboke opekline treba nakon debridmana NexoBridom čim prije pokriti presatkom vlastite kože (vidjeti dio 5.1 za rezultate ispitivanja). Nakon debridmana NexoBridom potrebno je pažljivo razmotriti i prekrivanje dubokih rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože trajnim presatkom kože (npr. presatkom vlastite kože). Vidjeti također dio 4.2 i 4.8.

Kao i u slučaju pripreme dna rane kirurškim debridmanom, područje debridmana treba odmah pokriti privremenim ili trajnim presatkom kože ili povojima kako bi se spriječilo sušenje i/ili stvaranje pseudoeshara i/ili infekcije. Kad se područje svježe obrađeno debridmanom enzimima pokriva trajnim kožnim presatkom (npr. vlastitom kožom) ili privremenim kožnim presatkom (npr., kožom druge osobe), potrebno je paziti da dno debridmanom obrađene rane bude očišćeno i osvježeno, npr., četkanjem ili struganjem kako bi se omogućilo prijanjanje povoja.

Zaštita očiju

Treba izbjegavati izravni kontakt s očima. Ako postoji rizik od kontakta s očima, bolesnikove oči treba zaštititi oftalmološkom mašću.

U slučaju kontakta s očima, oči treba ispirati obilnom količinom vode najmanje 15 minuta.

Reakcije preosjetljivosti, izlaganje kože

Postoje izvješća o ozbiljnim alergijskim reakcijama uključujući anafilaksiju (sa znakovima kao što su osip, eritem, hipotenzija, tahikardija) kod bolesnika koji su podvrgnuti debridmanu s NexoBridom. U literaturi su zabilježene alergijske reakcije na bromelain (uključujući anafilaktičke reakcije i druge reakcije ranog tipa sa znakovima kao što su bronhospazam, angioedem, urtikarija i reakcije sluznica i gastrointestinalne reakcije). Uz to je zabilježen i kasni tip alergijske reakcije (heilitis) nakon dugotrajne izloženosti kože (sredstvo za ispiranje usta), kao i sumnja na senzibilizaciju nakon oralne izloženosti i ponavljane izloženosti dišnih puteva na radnom mjestu.

Sposobnost NexoBrida (proteinski lijek) da izazove alergijsku senzibilizaciju treba uzeti u obzir kod ponovne kasnije izloženosti bolesnika proizvodima koji sadrže bromelain. Ne može se preporučiti primjena NexoBrida kod ponovnih opeklinskih ozljeda.

U slučaju izloženosti kože, NexoBrid treba isprati vodom kako bi se smanjila vjerojatnost senzibilizacije kože (vidjeti dio 6.6).

Križna osjetljivost

U literaturi je zabilježena križna osjetljivost između bromelaina i papaina, kao i proteina lateksa (poznata kao sindrom alergije na lateks i voće), pčelinjeg otrova i peludi maslinovog drveta.

Koagulopatija

Nije poznato ima li primjena NexoBrida ikakav klinički važan učinak na hemostazu. Povećana frekvencija srca (uključujući tahikardiju), smanjena agregacija trombocita i snižena razina fibrinogena u plazmi te umjereno produženo parcijalno tromboplastinsko i protrombinsko vrijeme zabilježeni su u literaturi kao mogući učinci nakon peroralne primjene bromelaina. *In vitro* podaci i podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da bromelain može poticati i fibrinolizu. Tijekom kliničkog razvoja NexoBrida nije bilo znakova pojačane sklonosti krvarenju niti krvarenju na mjestu debridmana.

NexoBrid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poremećajima koagulacije, niskim brojem trombocita i povećanim rizikom od krvarenja zbog drugih uzroka, npr., peptičkog ulkusa i sepse. Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova poremećaja koagulacije.

Praćenje

Uz rutinsko praćenje kakvo se provodi u bolesnika s opeklinama (npr. vitalni znakovi, status volumena/vode/elektrolita, kompletna krvna slika, razine serumskog albumina i jetrenih enzima), kod bolesnika liječenih NexoBridom treba pratiti pojavu:

- povišenja tjelesne temperature.
- znakova lokalnih i sistemskih upalnih i infektivnih procesa.
- stanja koja može izazvati ili pogoršati premedikacija analgeticima (npr. dilatacija želuca, mučnina i rizik od iznenadnog povraćanja, konstipacija) ili antibiotska profilaksa (npr. proljev).
- znakova lokalne ili sustavne alergijske reakcije.
- mogućih učinaka na hemostazu (vidjeti gore).

Uklanjanje topikalno primijenjenih antibakterijskih lijekova prije primjene NexoBrida

Prije primjene NexoBrida moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijek može ometati djelovanje NexoBrida smanjujući njegovu djelotvornost.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s NexoBridom.

Smanjena agregacija trombocita i snižena razina fibrinogena u plazmi te umjereno produženje parcijalnog tromboplastinskog i protrombinskog vremena zabilježeni su kao mogući učinci bromelaina nakon peroralne primjene. *In vitro* podaci i podaci prikupljeni u ispitivanjima na životinjama pokazuju da bromelain može potaknuti i fibrinolizu. Stoga je potreban oprez i praćenje bolesnika kad se istovremeno propisuju lijekovi koji utječu na koagulaciju. Vidjeti također dio 4.4.

Nakon apsorpcije, NexoBrid inhibira citokrom P 450 2C8 (CYP2C8) i P450 2C9 (CYP2C9). To treba uzeti u obzir ako se NexoBrid primjenjuje u bolesnika koji primaju supstrate CYP2C8 (uključujući amiodaron, amodiakvin, klorokin, fluvastatin, paklitaksel, pioglitazon, repaglinid, roziglitazon, sorafenib i torasemid) i supstrate CYP2C9 (uključujući ibuprofen, tolbutamid, glipizid, losartan, celekoksib, varfarin i fenitoin).

Topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi (npr. srebro sulfadiazin ili povidon jodid) mogu smanjiti djelotvornost NexoBrida (vidjeti dio 4.4).

Bromelain može pojačati djelovanje fluorouracila i vinkristina. Bolesnike treba pratiti zbog povećane toksičnosti.

Bromelain može pojačati hipotenzivni učinak ACE inhibitora uzrokujući veće sniženje krvnog tlaka od očekivanog. Treba pratiti krvni tlak u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore.

Bromelain može povećati omamljenost prouzročenu nekim lijekovima (npr. benzodiazepinima, barbituratima, narkoticima i antidepresivima). Ovo treba uzeti u obzir prilikom doziranja tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni NexoBrida u trudnica.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna da bi se ispravno procijenila mogućnost utjecaja NexoBrida na embrionalni/fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Budući da sigurna primjena NexoBrida tijekom trudnoće još nije utvrđena, ne preporučuje se koristiti NexoBrid tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se koncentrat proteolitičkih enzima obogaćen bromelainom ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti na najmanje 4 dana od početka primjene NexoBrida.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja procjene učinaka NexoBrida na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave primjene NexoBrida su lokalna bol i prolazna pireksija/hipertermija. Kad se NexoBrid primjenjivao prema režimu koji je uključivao primjenu preporučene preventivne analgezije u skladu s rutinskom praksom kod opsežne zamjene povoja u bolesnika s opeklinama, kao i stavljanje antibakterijskih obloga na područje koje se liječi prije i nakon primjene NexoBrida (vidjeti dio 4.2), bol je zabilježena u 3,6% bolesnika, a pireksija/hipertermija u 19,1% bolesnika. Učestalost boli i pireksije/hipertermije bila je viša kad ove mjere opreza nisu bile primijenjene (vidjeti niže).

Tablični popis nuspojava

Učestalost se u daljnjem tekstu prikazuje prema sljedećim definicijama:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Učestalosti niže navedenih nuspojava temelje se na primjeni NexoBrida za uklanjanje eshara iz dubokih opeklini koje zahvaćaju djelomičnu ili punu debljinu kože zajedno s lokalnom antibakterijskom profilaksom, preporučenom analgezijom, kao i pokrivanjem područja rane nakon primjene NexoBrida tijekom 4 sata okluzivnim povojem kako bi se NexoBrid zadržao na rani.

Zvjezdica (*) znači da su za tu nuspojavu navedene dodatne informacije ispod popisa nuspojava.

Infekcije i infestacije

Često: infekcija rane

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: komplikacije rane*

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: pireksija/hipertermija*

Često: lokalna bol*

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: ozbiljne alergijske reakcije uključujući anafilaksiju

Opis odabranih nuspojava

Pireksija/hipertermija

U ispitivanjima u kojima su se rutinski primjenjivali antibakterijski oblozi na područje liječenja prije i nakon primjene NexoBrida (vidjeti dio 4.2) pireksija ili hipertermija zabilježena je u 19,1% bolesnika liječenih NexoBridom i 15,8% kontrolnih ispitanika liječenih prema standardnoj skrbi. U skupini liječenoj NexoBridom ovaj je događaj ocijenjen kao blag u 9,1% bolesnika, umjeren u 9,1% bolesnika i težak u 0% bolesnika.

U ispitivanjima bez antibakterijskih obloga pireksija ili hipertermija zabilježena je u 35,6% bolesnika liječenih NexoBridom u usporedbi s 18,6% kontrolnih ispitanika. U skupini liječenoj NexoBridom ovaj je događaj ocijenjen kao blagu 30,0% bolesnika, umjeren u 5,6% bolesnika i težak u 1,1% bolesnika.

Bol

U ispitivanjima u kojima je protokol liječenja NexoBridom uključivao preventivnu analgeziju koja se rutinski primjenjivala kod opsežne promjene povoja u bolesnika s opeklinama (vidjeti dio 4.2) lokalna bol bila je zabilježena u 3,6% bolesnika liječenih NexoBridom i 4,0% kontrolnih ispitanika liječenih prema standardnoj skrbi. U skupini liječenoj NexoBridom, ovaj je događaj ocijenjen kao blag u 0,9% bolesnika, umjeren u 0,9% bolesnika i težak u 1,8% bolesnika.

U ispitivanjima u kojima su bolesnici liječeni NexoBridom dobivali analgeziju na zahtjev lokalna bol zabilježena je u 23,3% bolesnika liječenih NexoBridom i u 11,4% kontrolnih bolesnika. U skupini liječenoj NexoBridom ovaj je događaj ocijenjen kao blag u 6,7% bolesnika, umjeren u 7,8% bolesnika i težak u 8,9% bolesnika.

Komplikacije rane

U fazi II i III kliničkih ispitivanja određene vrste komplikacija rane češće su zabilježene u skupini liječenoj NexoBridom nego u skupini liječenoj prema standardnoj skrbi kakva se primjenjuje na mjestu ispitivanja. Te su komplikacije uključivale produbljivanje rane ili sušenje (raspadanje) u 5 bolesnika (2,4%) liječenih NexoBridom i 0 bolesnika liječenih prema standardnoj skrbi, kao i (djelomično) neuspjelo presađivanje kože u 6 bolesnika (2,9%) liječenih NexoBridom i 2 (1,6%) bolesnika liječena prema standardnoj skrbi (vidjeti dio 4.4).

Opće infekcije

U fazi II i III kliničkih ispitivanja opće infekcije (nepovezane s ranom, npr. infekcije mokraćnih puteva, virusne infekcije) češće su bile zabilježene u skupini liječenoj NexoBridom (0,147 događaja po bolesniku) nego u skupini liječenoj prema standardnoj skrbi (0,079 događaja po bolesniku).

Pedijatrijska populacija

Postoje samo ograničeni sigurnosni podaci iz primjene na pedijatrijskoj populaciji. Iz tih se podataka očekuje da je cjelokupni sigurnosni profil u djece u dobi od 4 ili više godina i u adolescenata sličan onome u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Liječenje bolesnika s dubokim opeklinama koje zahvaćaju djelomičnu i/ili punu debljinu kože pomoću koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom pripremljenima u omjeru praška i gela od 1:5 (0,16 g po gramu zamiješanog gela) u sklopu ispitivanja nije imalo značajno različite rezultate u pogledu sigurnosti primjene u usporedbi s liječenjem koncentratom proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom pripremljenima u omjeru praška i gela od 1:10 (0,09 g po 1 gramu zamiješanog gela).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje rana i čireva, proteolitički enzimi;
ATK oznaka: D03BA03

Koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom topikalno je sredstvo za debridman koje se primjenjuje za uklanjanje eshara u dubokim opeklinama djelomične i/ili pune debljine kože.

Mehanizam djelovanja

Mješavina enzima u NexoBridu otapa eshar u opeklini. Nije utvrđeno koje su komponente točno odgovorne za taj učinak. Glavni sastojak je bromelain iz stabljike ananasa.

Klinička djelotvornost

Tijekom kliničkog razvoja ukupno je 362 bolesnika bilo liječeno koncentratom proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom.

Djelotvornost NexoBrida u ljudi procijenila se u odnosu na standardnu skrb u fazi III randomiziranog, multicentričnog, multinacionalnog potvrdnog ispitivanja otvorenog tipa u hospitaliziranih bolesnika s dubokim termičkim opeklinama djelomične i/ili pune debljine kože koje su zahvaćale 5% do 30% cjelokupne površine tijela, s time da ukupno opečeno područje nije zahvaćalo više od 30% cjelokupne površine tijela.

NexoBrid (2 g/100 cm², što odgovara 0,02 g/cm²) se primijenio onako kao je opisano u dijelu 4.2.

Standardna skrb sastojala se od primarne kirurške ekscizije i/ili nekirurškog debridementa pomoću topikalnih lijekova kako bi se izazvala maceracija i autoliza eshara, ovisno o standardnoj praksi na pojedinom mjestu ispitivanja.

Raspon dobi bolesnika u skupini liječenoj NexoBridom iznosio je 4,4 do 55,7 godina. Raspon dobi bolesnika u skupini liječenoj prema standardnoj skrbi iznosio je 5,1 do 55,7 godina.

Djelotvornost uklanjanja eshara procijenila se određivanjem postotka površine rane sa zaostalim esharom koji je trebalo naknadno ukloniti ekscizijom ili dermabrazijom i postotka rana iz kojih se morao kirurški ukloniti.

Utjecaj vremena na uklanjanje eshara procijenio se u bolesnika u kojih se eshar uspješno uklonio (s najmanje 90% eshara uklonjenog iz svih opeklinskih rana zajedno) određivanjem razdoblja koje je proteklo od ozljede i od informiranog pristanka do uspješnog uklanjanja.

Primarne mjere ishoda za analizu djelotvornosti bile su:

- postotak dubokih rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože i zahtijevaju eksciziju ili dermabraziju i
- postotak dubokih rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože prekrivenih presatkom vlastite kože.

Ova se mjera ishoda može procijeniti samo kod dubokih opeklinskih rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože bez zahvaćanja pune debljine kože zato što opekline koje zahvaćaju punu debljinu kože uvijek zahtijevaju pokrivanje presatkom kože.

Niže su sažeto prikazani podaci o djelotvornosti prikupljeni u ovom ispitivanju u svih dobnih skupina zajedno, kao i analiza podskupina djece i adolescenata.

	NexoBrid	Standardna skrb	p-vrijednost
Duboke opeklinae djelomične debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)			
Broj rana	106	88	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	15,1%	62,5%	<0,0001
% površine rane obrađene ekscizijom ili dermoabrazijom ¹ (srednja vrijednost ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Duboke opeklinae djelomične debljine kože pokrivena presatkom vlastite kože*			
Broj rana	106	88	
% rana prekrivenih presatkom	17,9%	34,1%	0,0099
% područja rane prekriveno presatkom (srednja vrijednost ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Duboke opeklinae djelomične i/ili pune debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermabraziju (kiruršku obradu)			
Broj rana	163	170	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	24,5%	70,0%	<0,0001
% površine rane obrađeno ekscizijom ili dermabrazijom ¹ (srednja vrijednost ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Vrijeme do potpunog zatvaranja rane (vrijeme od informiranog pristanka**)			
Broj bolesnika ²	70	78	
Dani do zatvaranja posljednje rane (srednja vrijednost ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Vrijeme do uspješnog odstranjenja eshara			
Broj bolesnika	67	73	
Dani (srednja vrijednost ± SD) od ozljede	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dani (srednja vrijednost ± SD) od pristanka	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Bolesnici u kojih nije zabilježeno uspješno uklanjanje eshara	7	8	

¹ Mjereno na prvoj obradi ako je bilo više od jedne kirurške obrade.

² Svi randomizirani bolesnici s dostupnim podacima o potpunom zatvaranju rane.

*Ishod se može odrediti samo za duboke rane koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože u kojima nema područja zahvaćenosti pune debljine kože zato što rane koje zahvaćaju punu debljinu kože uvijek zahtijevaju pokrivanje presatkom.

**Obrazac za informirani pristanak

Sljedeća tablica prikazuje rezultate kod mješovitih rana. Usporedbe u mješovitim rana treba interpretirati s oprezom jer se temelje na skupinama koje nisu potpuno randomizirane, amješovite su rane liječene Nexobridom bile ukupno veće i imale su veće područje zahvaćanja pune debljine kože.

Mješovite rane (s područjima djelomične i pune debljine kože) koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)

	NexoBrid (broj rana)	Standardna skrb (broj rana)
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% površine rane obrađen ekscizijom ili dermoabrazijom	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Mješovite rane (s područjima djelomične i pune debljine kože) prekrivene presatkom vlastite kože

	NexoBrid (broj rana)	Standardna skrb (broj rana)
Početne karakteristike svih mješovitih opekline	48 rana	60 rana
Veličina: % srednje vrijednosti ukupne površine tijela	7,43	6,33
Dubina: površinski (% ukupne površine tijela)	0,67	0,92
duboka parcijalna debljina (% ukupne površine tijela)	3,85	3,13
puna debljina (% ukupne površine tijela)	2,90	2,29
Incidencija presatka vlastite kože	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% površine rane prekrivene presatkom vlastite kože	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

Sljedeća tablica pokazuje vrijeme potrebno za potpuno zatvaranje rane od početka debridmana.*

Vrsta rane	NexoBrid Dani (srednja vrijednost ± SD) (broj rana)	Standardna skrb Dani (srednja vrijednost ± SD) (broj rana)
Sve rane (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Rane nepokrivene presatkom vlastite kože (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Rane pokrivene presatkom vlastite kože (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Duboke rane djelomične debljine kože	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)

Rane pune debljine kože	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Mješovite rane (duboke rane djelomične i pune debljine kože)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Mješovite rane nepokrivene presatkom vlastite kože	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Mješovite rane pokrivene presatkom vlastite kože	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Te usporedbe treba interpretirati s oprezom jer se temelje na skupinama koje nisu potpuno randomizirane.

¹ ITT (populacija planirana za liječenje): svi randomizirani bolesnici

Razlika u vremenu do potpunog zatvaranja rane uglavnom je povezana sa strategijom liječenja rane koju je liječnik primijenio, gdje pokušaj da se minimalizira presađivanje i omogući spontana epitelizacija područja rane u kojoj je još prisutan dermis može produljiti vrijeme do prvog presađivanja vlastite kože (vrijeme do presađivanja vlastite kože: NexoBrid: 14,7 dana nasuprot standardnom liječenju: 5,9 dana) i tako produljiti vrijeme do potpunog zatvaranja rane.

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti dobiveni iz ovog ispitivanja iz analiza podskupina za djecu i adoelscente sažeti su u nastavku. Dostupni podaci su ograničeni te Nexobrid ne treba koristiti u bolesnika mlađih od 18 godina.

	NexoBrid	Standardna skrb	p-vrijednost
Duboke opekline djelomične debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)			
Broj rana	23	22	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	21,7%	68,2%	0,0017
% površine rane obrađen ekscizijom ili dermoabrazijom ¹ (srednja vrijednost ± SD)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Duboke opekline djelomične debljine kože pokrivene presatkom vlastite kože*			
Broj rana	23	22	
% rana pokrivenih presatkom	21,7%	31,8%	0,4447
% područja rane pokriveno presatkom (srednja vrijednost ± SD)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
Duboke opekline djelomične i/ili pune debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)			
Broj rana	29	41	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	20,7%	78%	<0,0001
% površine rane obrađen ekscizijom ili dermoabrazijom ¹ (srednja vrijednost ± SD)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Vrijeme do potpunog zatvaranja rane (vrijeme od informiranog pristanka**)			
Broj bolesnika ²	14	15	
Dani do zatvaranja posljednje rane (srednja vrijednost ± SD)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Vrijeme do uspješnog uklanjanja eshara			
Broj bolesnika	14	15	
Dani (srednja vrijednost ± SD) od ozljede	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dani (srednja vrijednost ± SD) od informiranog pristanka	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001

Bolesnici u kojih nije zabilježeno uspješno uklanjanje eshara	0	1	
---	---	---	--

¹ Mjereno na prvoj obradi ako je bilo više od jedne kirurške obrade.

² Svi randomizirani bolesnici s dostupnim podacima o potpunom zatvaranju rane.

*Ishod se može odrediti samo za duboke rane koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože u kojima nema područja zahvaćenosti pune debljine kože zato što rane koje zahvaćaju punu debljinu kože uvijek zahtijevaju pokrivanje presatkom.

** Obrazac za informirani pristanak

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka NexoBrid u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju opekline vanjske površine tijela (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Opseg sustavne apsorpcije iz opekline, C_{max} , T_{max} , AUC i $t_{1/2}$ bromelaina iz NexoBrida ispitani su u 16 bolesnika s termičkim opeklinama djelomične debljine kože (srednje i duboke dermalne opeklinae). Prosječna cjelokupna površina tijela iznosila je 10%, 60% područja liječenih opeklinarskih rana zahvaćalo je djelomičnu i/ili punu debljinu kože. NexoBrid se primijenio jedanput na opeklinarsku ranu u dozi od 2 g NexoBrid praška/20 g gela/100 cm² kože.

Koncentracije NexoBrida u serumu utvrdile su se pomoću modificirane sendvič-metode elektrokemiluminiscentnog (ECL) imunološkog određivanja.

Ukupna primijenjena doza bila je u rasponu od 5 do 30 g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom iz NexoBrida. U 4 bolesnika, koji su primili dozu od 5, 9, 12 g odnosno 17 g, postojali su znakovi izrazito povišene sistemske apsorpcije.

C_{max} bio je 6020 ± 5020 ng/ml (srednja vrijednost \pm SD) za skupinu od 15 bolesnika, u rasponu od 888 do 15 700 ng/ml. U 4 bolesnika sa znakovima povećane apsorpcije raspon C_{max} normaliziran prema dozi iznosio je od 788 do 900 ng/ml po gramu NexoBrida. U ostalih bolesnika, C_{max} normaliziran prema dozi kretao se u rasponu od 141 do 523 ng/ml po gramu NexoBrida.

C_{max} od 40 μ g/ml može se postići u ljudi nakon primjene NexoBrida prema uvjetima odobrenja, kad se uzme u obzir da je farmakokinetika bila procijenjena samo u bolesnika s pretežno površinskim opeklinama koji su primili polovicu maksimalne doze.

AUC u razdoblju od nula do 48 sati nakon primjene (AUC_{zadnji}) iznosio je $43\,400 \pm 46\,100$ ngh/ml (srednja vrijednost \pm SD) za skupinu od 15 bolesnika, uz raspon od 4560 do 167 000 ngh/ml. U bolesnika sa znakovima povećane apsorpcije, raspon AUC_{zadnji} normaliziran prema dozi (po gramu NexoBrida) iznosio je od 4500 do 9820 ngh/ml po gramu NexoBrida. U ostalih bolesnika AUC_{zadnji} normaliziran prema dozi bio je u rasponu od 887 do 3930 ngh/ml po gramu NexoBrida.

Ovi rezultati za C_{max} i AUC_{zadnji} pokazuju da sustavna apsorpcija može ovisiti i o primijenjenoj dozi NexoBrida (proporcionalno pokrivenoj površini rane) i drugim čimbenicima svojstvenima bolesniku.

T_{max} u 10 od 15 bolesnika iznosio je 2 sata, a u 5 bolesnika T_{max} iznosio je 4 sata.

Distribucija

Prema podacima u literaturi približno se 50% bromelaina u plazmi veže za ljudske antiproteinaze α_2 -makroglobulin i α_1 -antikimotripsin u plazmi.

Eliminacija

Terminalni poluvijek (određen iz podataka za razdoblje od 16 do 48 sati nakon doze u 12 bolesnika) iznosio je $11,7 \pm 3,5$ sati (srednja vrijednost \pm SD), uz raspon od 8,5 do 19,9 sati.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri i opseg apsorpcije u djece nisu ispitani.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

NexoBrid se dobro podnosio kod primjene na intaktnu kožu patuljaste svinje, ali je izazvao tešku nadraženost i bol kad se primijenio na oštećenu (abradiranu) kožu.

Patuljaste svinje dobro su podnijele jednokratnu intravensku infuziju otopine pripremljene od praška NexoBrid u dozi do razine od 12 mg/kg (*postigavši razine u plazmi 2,5 puta više od razina u ljudskoj plazmi nakon primjene klinički predložene doze na 15% cjelokupne površine tijela*), ali više doze bile su očigledno toksične, uzrokujući krvarenje u nekoliko tkiva. Kod ponavljane primjene doze do 12 mg/kg intravenskom injekcijom svakog trećeg dana, patuljaste svinje dobro su podnijele prve tri injekcije, ali nakon sljedeće tri injekcije opaženi su klinički znakovi teške toksičnosti (npr. krvarenje u nekoliko organa). Takvi učinci još su se mogli vidjeti nakon razdoblja oporavka od 2 tjedna.

U ispitivanjima utjecaja intravenski primijenjenog NexoBrida na embriofetalni razvoj u štakora i kunića nije bilo dokaza neizravnih ili izravnih toksičnih učinaka na razvoj embrija/fetusa. Međutim, razine maternalne izloženosti bile su znatno niže od maksimalnih kakve su zabilježene u kliničkoj primjeni (10-500 puta niže od ljudskog AUC, 3-50 puta niže od ljudskog C_{max}). Budući da su roditeljske životinje slabo podnosile NexoBrid, ta se ispitivanja ne smatraju važnima za procjenu rizika u ljudi. Kad se provjeravao standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima, NexoBrid nije pokazao genotoksično djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak NexoBrid

amonijev sulfat
acetatna kiselina

Gel

karbomer 980
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Prije primjene NexoBrida, lijekovi topikalno primijenjeni (kao što su sulfadiazin srebro ili povidon jod) na mjesto rane moraju se ukloniti i rana se mora očistiti. Preostali antibakterijski lijekovi mogu ometati djelovanje NexoBrida smanjujući njegovu djelotvornost.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

S mikrobiološkog stajališta i s obzirom na to da enzimsko djelovanje pripravka progresivno slabi nakon miješanja, pripremljeni pripravak treba primijeniti odmah nakon pripreme (u roku od 15 minuta).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C-8°C).

Čuvati uspravno kako bi gel ostao na dnu boce i u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 g praška u bočici (staklo tipa II) zatvorenoj gumom (brombutil), čepom i pokrivenoj zatvaračem (aluminij) te 50 g gela u boci (borosilikat, staklo tipa I) zatvorenoj gumenim čepom i pokrivenoj navojnim zatvaračem (polipropilenski s evidencijom otvaranja).

Veličina pakiranja: 1 bočica praška i 1 boca gela.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zabilježeno je profesionalno izlaganje bromelainu koje je dovelo do senzibilizacije. Senzibilizacija se mogla dogoditi zbog udisanja praška bromelaina. Alergijske reakcije na bromelain uključuju anafilaktičke reakcije i druge vrste reakcija ranog tipa sa znakovima kao što su bronhospazam, angioedem, urtikarija i reakcije sluznica i gastrointestinalnog sustava. To treba uzeti u obzir prilikom miješanja praška NexoBrid s gelom. Prašak se ne smije udisati. Vidjeti također dio 4.4.

Mora se izbjegavati slučajno izlaganje očiju. U slučaju izlaganja očiju, izložene oči moraju se isprati obilnom količinom vode najmanje 15 minuta. U slučaju izlaganja kože, NexoBrid se mora isprati s kože vodom.

Priprema gela NexoBrid (miješanje praška s gelom)

- Prašak NexoBrid i gel su sterilni. Kod miješanja praška s gelom mora se koristiti aseptička tehnika.
- Otvorite bočicu s praškom tako što ćete pažljivo ukloniti aluminijski zatvarač i gumeni čep.
- Prilikom otvaranja boce s gelom, morate provjeriti odvajaju li se sigurnosni prsten od zatvarača boce. Ako je sigurnosni prsten već bio odvojen od zatvarača prije otvaranja, bocu s gelom morate baciti i upotrijebiti drugu, novu bocu s gelom.
- Prenesite prašak u odgovarajuću bocu s gelom.
- Prašak i gel moraju se temeljito miješati sve dok se ne dobije jednolika mješavina svijetlo bež do svijetlo smeđe boje. Za to je obično potrebno miješati prašak i gel 1 do 2 minute.
- Gel se mora pripremiti uz krevet bolesnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/803/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.12.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Izrael

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
D-48155 Münster
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav prikazan u Modulu 1.8.1 odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nositelj odobrenja će provoditi ispitivanja i dodatne aktivnosti predviđene Farmakovigilancijskim planom, kako je dogovoreno RMP-om prikazanim u Modulu 1.8.2 odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet te sve daljnje dopune RMP-a dogovorene od strane Povjerenstva za humane lijekove (CHMP).

Prema smjernicama CHMP-a za Sustave upravljanja rizicima za lijekove za humanu uporabu, dopunjeni RMP mora se podnijeti istovremeno uz sljedeće Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR).

Nadalje, nadopunjen RMP trebao bi biti dostavljen:

- Kada su primljene nove informacije koje mogu utjecati na važeći Sigurnosni profil lijeka, Farmakovigilancijski plan ili aktivnosti smanjenja rizika
- U roku od 60 dana od novih važnih saznanja (farmakovigilancijskih ili u sklopu minimalizacije rizika)
- Na traženje Europske agencije za lijekove.

PSUR-evi

Podnošenje PSUR-a za lijek trebalo bi pratiti standardne zahtjeve do drugačije dogovorenog od strane CHMP-a.

• UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dogovorit će se o sadržaju i formatu edukacijskog programa s državnim odgovornim tijelima. Nositelj

odobrenja za stavljanje lijeka će osigurati da prilikom stavljanja lijeka u promet svi zdravstveni djelatnici u specijaliziranim centrima za opekline za koje se očekuje da će koristiti/ili propisivati NexoBrid budu obučeni te će im isporučiti edukacijski paket.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provoditi kontroliranu distribuciju lijeka NeoxBrid kako bi osigurao da proizvod nije dostupan u centru sve dok barem jedan kirurg u centru nije prošao službenu obuku u primjeni NexoBrida. To je dodatak edukativnom materijalu koji svi potencijalni korisnici trebaju primiti.

Edukativni paket treba sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku
- Paket s informacijama za zdravstvenog djelatnika

Paket s informacijama za zdravstvenog djelatnika treba predstavljati vodič koji korak po korak opisuje liječenje i uključuje informacije o sljedećim ključnim elementima:

Prije propisivanja NexoBrida

- Ograničenje ukupnog područja koje se može liječiti na 15% cjelokupne površine tijela
- Rizik od alergijske reakcije i križne reaktivnosti te kontraindikacije u bolesnika alergičnih na ananas i papain ili na prethodnu primjenu lijeka
- Rizik od povećane smrtnosti u bolesnika s kardiopulmonalnim bolestima

Prije primjene NexoBrida

- Potreba za liječenjem boli
- Potreba za čišćenjem rane i pripremom prije liječenja
 - Primjenom zavoja namočenog u otopinu antibakterijskog sredstva tijekom dva sata prije primjene NexoBrida
 - Zaštita okolnog područja kože
- Način pripreme NexoBrida i njegova primjena na područje rane

Nakon primjene NexoBrida

- Uklanjanje NexoBrida i otopljenog eshara
- Procjena rane i upozorenje protiv ponavljanja liječenja
- Obrada rane nakon liječenja NexoBridom
 - Primjenom zavoja namočenog u otopinu antibakterijskog sredstva tijekom dva sata
 - Provođenjem presađivanja kože čim je prije moguće nakon debridmana
- Činjenica da NexoBrid može uzrokovati alergijsku reakciju, povećanu sklonost krvarenju i jaku lokalnu iritaciju te da bolesnike treba nadzirati na znakove ili simptome tih stanja
- Činjenica da bolesnike treba nadzirati i paziti na znakove i simptome infekcije rane i sistemskih infekcija
- **OBVEZE ZA PROVOĐENJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, ispuniti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
------	-----------

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će provesti ispitivanje enzimatskog debridmana u bolesnika s opeklinama (djece i odraslih): Usporedba sa standardnim protokolom skrbi (protokol MW2010-03-03), na temelju protokola koji je odobrio CHMP.	31.12.2020.
--	-------------

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

NexoBrid 2 g prašak i gel za gel

koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2 g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom, što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja (ili 2 g/22 g gela).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u prašku: acetatna kiselina, amonijev sulfat.

Pomoćne tvari u gelu: karbomer 980, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i gel za gel

1 bočica s 2 g praška

1 boca s 20 g gela

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene treba pomiješati prašak i gel.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Čuvati u uspravnom položaju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. NAZIV I SJEDIŠTE NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/803/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

< PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj} >

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

NexoBrid 5 g prašak i gel za gel

koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 5 g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom, što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja (ili 5 g/55 g gela).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u prašku: acetatna kiselina, amonijev sulfat.

Pomoćne tvari u gelu: karbomer 980, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i gel za gel

1 bočica s 5 g praška

1 boca s 50 g gela

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene treba pomiješati prašak i gel.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Čuvati u uspravnom položaju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. NAZIV I SJEDIŠTE NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/803/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

< PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj} >

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**Prašak NexoBrid (bočica)****1. NAZIV LIJEKA**

NexoBrid 2 g prašak

koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2 g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom, što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja (ili 2 g/22 g gela).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, amonijev sulfat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak

2 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pomiješati prašak i gel.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C-8°C).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. NAZIV I SJEDIŠTE NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/803/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**Prašak NexoBrid (bočica)****1. NAZIV LIJEKA**

NexoBrid 5 g prašak

koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 5 g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom, što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja (ili 5 g/55 g gela).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, amonijev sulfat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJPrašak
5 g**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije primjene pomiješati prašak i gel.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C-8°C).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. NAZIV I SJEDIŠTE NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/803/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Gel za prašak NexoBrid

1. NAZIV LIJEKA

Gel za NexoBrid 2 g

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom: 0,09 g/g (ili gel od 2 g/22 g) nakon miješanja.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: karbomer 980, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

gel
20 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pomiješati prašak i gel.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C-8°C).
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Čuvati u uspravnom položaju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. NAZIV I SJEDIŠTE NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/803/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**Gel za prašak NexoBrid****1. NAZIV LIJEKA**

Gel za NexoBrid 5 g

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom: 0,09 g/g (ili gel od 5 g/55 g) nakon miješanja.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: karbomer 980, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJgel
50 g**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije primjene pomiješati prašak i gel.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJAČuvati i prevoziti na hladnom (2°C-8°C).
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Čuvati u uspravnom položaju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. NAZIV I SJEDIŠTE NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/803/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

NexoBrid 2 g prašak i gel za gel koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je NexoBrid i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NexoBrid
3. Kako primjenjivati NexoBrid
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NexoBrid
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NexoBrid i za što se koristi

Što je NexoBrid

NexoBrid sadrži mješavinu enzima zvanih „koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom“ koji se proizvodi od ekstrakta stabljike biljke ananasa.

Za što se NexoBrid koristi

NexoBrid se primjenjuje u odraslih bolesnika za uklanjanje opečenog tkiva iz dubokih ili djelomično dubokih opeklinjskih rana kože.

Primjena NexoBrida može smanjiti potrebu ili opseg kirurškog uklanjanja opečenog tkiva i/ili transplantacije kože.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NexoBrid

NexoBrid se ne smije primjenjivati:

- ako ste alergični na bromelain
- ako ste alergični na ananas
- ako ste alergični na papain
- ako ste alergični na neki drugi sastojak ovog praška ili gela (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije primjene NexoBrida ako

- ako imate srčanu bolest,
- ako imate bolest pluća,
- ako su Vam pluća oštećena ili su mogla biti oštećena udisanjem dima,
- ako ste alergični na lateks, ubod pčela ili pelud maslinova drveta. U tom slučaju možete dobiti i alergijsku reakciju na NexoBrid.

Alergijska reakcija može prouzročiti, na primjer, otežano disanje, oticanje kože, koprivnjaču, druge kožne reakcije, crvenilo kože, niski krvni tlak, povećanu brzinu otkucaja srca i nelagodu u trbuhu ili kombinaciju takvih učinaka. Ako primijetite neki od ovih znakova ili simptoma, odmah obavijestite svog liječnika ili njegovatelja.

Alergijske reakcije mogu biti teške i zahtijevati liječenje.

U slučaju dodira s kožom, isperite NexoBrid vodom da biste smanjili vjerojatnost razvoja alergijske reakcije na NexoBrid.

Primjena NexoBrida za uklanjanje opečenog tkiva može dovesti do vrućice, upale ili infekcije rane, a postoji i mogućnost generalizirane infekcije. Redovito će Vas pregledavati zbog ovih stanja. Možda ćete dobiti lijekove za sprječavanje ili liječenje infekcija.

NexoBrid može smanjiti sposobnost zgrušavanja krvi što povećava rizik od krvarenja. NexoBrid treba koristiti oprezno ako imate opću sklonost krvarenju, čir želuca, sepsu ili drugo stanje koje bi moglo uzrokovati krvarenje. Nakon liječenja NexoBridom, liječnik Vam može provjeriti sposobnost zgrušavanja krvi.

Treba izbjegavati izravni dodir NexoBrida s očima. Ako NexoBrid uđe u oči, ispirite ih obilnom količinom vode najmanje 15 minuta.

Za sprječavanje tegoba s cijeljenjem rane, liječena opeklinška rana će se čim prije pokriti privremenim ili trajnim presatkom kože ili povojima.

NexoBrid se ne smije koristiti kod kemijskih opeklin, kontaminiranih rana i rana u kojima NexoBrid može doći u dodir sa stranim materijalima (npr. implantatima, elektrostimulatorima srca i premosnicama) ili velikim krvnim žilama, očima ili drugim važnim dijelovima tijela.

Djeca i adolescenti

NexoBrid nije namijenjen primjeni u bolesnika mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i NexoBrid

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Kod propisivanja drugih lijekova koji utječu na zgrušavanje krvi, Vaš će liječnik biti oprezan i pratiti Vas zbog znakova poremećenog zgrušavanja krvi ili krvarenja zato što NexoBrid može smanjiti zgrušavanje krvi.

NexoBrid može:

- pojačati učinke određenih lijekova koje razgrađuju enzimi jetre koji se zovu CYP2C8 i CYP2C9. To je zato što se NexoBrid može apsorbirati iz opeklina u krvotok. Primjeri takvih lijekova su:
 - amiodaron (koristi se za liječenje određenih oblika nepravilnog srčanog ritma),
 - amodiakin i klorokin (koristi se za liječenje malarije i nekih oblika upale),
 - fluvastatin (koristi se za liječenje visokog kolesterola),
 - pioglitazon, roziglitazon, repaglinid, tolbutamid i glizipid (koriste se za liječenje šećerne bolesti),
 - paklitaksel i sorafenib (koristi se za liječenje raka),
 - torasemid (koristi se za pojačano mokrenje),
 - ibuprofen (koristi se za liječenje vrućice, boli i nekih oblika upale),
 - losartan (za liječenje visokog krvnog tlaka),
 - celekoksib (koristi se za liječenje nekih oblika upale),
 - varfarin (koristi se za smanjivanje zgrušavanja krvi) i
 - fenitoin (koristi se za liječenje epilepsije).
- pojačati Vašu reakciju na lijekove protiv raka, fluorouracil i vinkristin.

- prouzročiti neželjeno sniženje krvnog tlaka kad se liječite lijekovima koji se zovu ACE inhibitori, a koriste se za liječenje povišenog krvnog tlaka i drugih stanja.
 - pojačati omamljenost kad se koristi istovremeno s lijekovima koji mogu prouzročiti omamljenost.
- Ti lijekovi uključuju, na primjer, lijekove za spavanje, tzv. sredstva za smirenje, neke lijekove protiv boli i antidepresive.

Ako niste sigurni uzimate li koji od gore navedenih lijekova, upitajte svog liječnika prije primjene NexoBrida.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se primjenjivati NexoBrid tijekom trudnoće.

Kao mjeru opreza, ne biste smjeli dobiti tijekom najmanje 4 dana nakon primjene NexoBrida.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što će se primijeniti ovaj lijek.

3. Kako primjenjivati NexoBrid

NexoBrid smije samo koristiti liječnik specijalist za opekline. Lijek se priprema neposredno prije primjene i primjenjuje ga liječnik ili drugi zdravstveni radnik.

2 g praška NexoBrid pomiješanih u 20 g gela nanosi se na površinu opekline od 100 cm². Treba ga ostaviti 4 sata i potom ukloniti. Ne preporučuje se primjenjivati dva ili više puta.

- NexoBrid se ne smije nanijeti na više od 15% (jednu osminu) cjelokupne površine tijela.

Upute za pripremu gela NexoBrid nalaze se na kraju ove upute u dijelu namijenjenom samo zdravstvenim radnicima.

Prije nego što se nanese na opeklinu, NexoBrid prašak mora se umiješati u gel. Treba se primijeniti u roku od 15 minuta nakon miješanja.

- NexoBrid će se nanijeti na područje rane koje je čisto, vlažno i bez mjehura.
- Drugi lijekovi (kao što je srebrni sulfadiazin ili povidon jod) će se ukloniti s područja rane prije primjene NexoBrida.
- Prije primjene NexoBrida staviti će se povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti ga 2 sata.
- Dobit ćete odgovarajuće lijekove za sprječavanje i liječenje bola najmanje 15 minuta prije primjene NexoBrida.
- Nakon što se s rane uklone NexoBrid i odumrlo tkivo, staviti će se povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti ga još 2 sata.
- Bočica s praškom NexoBrid, boca s gelom i pripremljeni gel NexoBrid smiju se primijeniti samo u jednog bolesnika.

Ako primijenite više NexoBrida

Ako se nanese previše gela NexoBrid na opeklinsku ranu, suvišak gela može se obrisati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Mogu nastati alergijske reakcije na NexoBrid i prouzročiti, na primjer, poteškoće s disanjem, oticanje kože, koprivnjaču, crvenilo kože, niski krvni tlak, povećanu brzinu otkucaja srca i mučninu/povraćanje/grčeve u trbuhu ili kombinaciju takvih učinaka. Ako primijetite neki od ovih simptoma ili znakova, odmah obavijestite svog liječnika ili njegovatelja.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol (čak i ako se primijene lijekovi za sprječavanje ili ublažavanje bolova prouzročenih uklanjanjem opečenog tkiva)
- infekcija opekline
- komplikacije rane uključuju: otvaranje rane, sušenje rane i pucanje te nepravilno cijeljenje presađaka kože.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati NexoBrid**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

NexoBrid se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice, boce i kutije nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C do 8°C).

NexoBrid se mora čuvati uspravno kako bi gel ostao na dnu bočice te u originalnog pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

NexoBrid treba primijeniti u roku od 15 minuta nakon miješanja praška s gelom.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što NexoBrid sadrži

- Djelatna tvar (u prašku u bočici) je koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom: 2 g, što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja. Ostali sastojci praška su: amonijev sulfat i acetatna kiselina, a gela: karbomer 980, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako NexoBrid izgleda i sadržaj pakiranja

NexoBrid se isporučuje u obliku praška i gela za gel (prašak u bočici (2 g) i gel u boci (20 g)), veličina pakiranja: 1 (pakiranje sadrži jednu bočicu praška i jednu bocu gela).

Prašak je bjelkaste do svijetlo bež boje, a gel je proziran i bezbojan.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Njemačka

Proizvođač:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH

Τηλ: +2111990962

Österreich

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema i primjena

S mikrobiološkog stajališta i s obzirom na to da enzimatsko djelovanje lijeka progresivno slabi nakon miješanja, pripremljeni lijek treba primijeniti odmah nakon pripreme (u roku od 15 minuta).

NexoBrid treba nanijeti na očišćeno i vlažno područje rane bez keratina (s uklonjenim mjehurima).

Lijekovi koji se topikalno primjenjuju (kao što su sulfadiazin srebro ili povidon jod) na mjesto rane moraju se ukloniti i rana se mora očistiti prije primjene NexoBrida.

Priprema bolesnika i područja rane

- NexoBridom se može liječiti rana čija cjelokupna površina nije veća od 15% cjelokupne površine tijela.

- Preventivno liječenje boli mora se primijeniti prema uobičajenoj praksi kod opsežne promjene povoja. Treba ga primijeniti najmanje 15 minuta prije primjene NexoBrida.
- Rana se mora temeljito očistiti i ukloniti površinski sloj keratina ili mjehure s područja rane jer keratin izolira eshar i sprječava izravni kontakt s NexoBridom pa tako i uklanjanje eshara NexoBridom.
- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti na rani 2 sata.
- Prije primjene NexoBrida moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijekovi mogu ometati djelovanje NexoBrida smanjujući njegovu djelotvornost.
- Sterilna parafinska mast mora se nanijeti kao adhezivna barijera oko područja s kojeg želite ukloniti eshar tako što se nanese na udaljenosti od nekoliko centimetara od područja liječenja (pomoću dispensera). Parafinski sloj ne smije doći u dodir područjem koje treba liječiti kako bi se izbjeglo prekrivanje eshara, čime bi se eshar izolirao od izravnog kontakta s NexoBridom. Za sprječavanje moguće iritacije oštećene kože nenamjernim kontaktom s NexoBridom i mogućeg krvarenja iz rane, područja akutne rane kao što su laceracije ili esharotomijski rezovi treba zaštititi slojem sterilne masti ili masnim povojem (npr. vazelinskom gazom).
- Na opeklinu se mora raspršiti sterilna izotonična otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%). Opeklinu se mora održavati vlažnom za vrijeme postupka nanošenja preparata

Priprema gela NexoBrid (miješanje praška s gelom)

- Prašak NexoBrid i gel su sterilni. Kod miješanja praška NexoBrid s gelom mora se koristiti aseptička tehnika. Prašak se ne smije udisati.
- Otvorite bočicu s praškom NexoBrid tako što ćete pažljivo ukloniti aluminijski zatvarač i gumeni čep.
- Kad otvorite bocu s gelom, morate provjeriti odvajaju li se sigurnosni prsten od zatvarača boce. Ako je sigurnosni prsten već bio odvojen od zatvarača prije otvaranja, bacite bocu s gelom i upotrijebite drugu, novu bocu s gelom.
- Prenesite prašak NexoBrid u odgovarajuću bocu s gelom.
- Prašak NexoBrid morate temeljito miješati s gelom sve dok ne dobijete jednoliku mješavinu svijetlo bež do svijetlo smeđe boje. Za to je obično potrebno miješati prašak NexoBrid i gel 1 do 2 minute.
- Gel NexoBrid se mora pripremiti uz krevet bolesnika.

Primjena NexoBrida

- U roku od 15 minuta nakon miješanja NexoBrid se mora nanijeti topikalno na opeklinu ranu u sloju debljine od 1,5 do 3 milimetra.
- Ranu se potom mora prekriti sterilnim okluzivnim filmskim povojem koji prianja za sterilni adhezivni materijal koji se nanio kao barijera u skladu s uputama gore (vidjeti *Priprema bolesnika i područja rane*). Gel NexoBrid treba ispuniti cjelokupni okluzivni povoj, a posebno se treba pobrinuti da ispod okluzivnog povoja ne ostane zrak. Laganim pritiskom na okluzivni povoj na području kontakta s adhezivnom barijerom osigurati ćete prianjanje okluzivnog filma za sterilnu adhezivnu barijeru te postići potpuno zadržavanje NexoBrida na području liječenja.
- Povijena rana mora se lagano pokriti debelim, mekanim povojem i pričvrstiti ga zavojem.
- Povoj se tako mora ostaviti na rani 4 sata.

Uklanjanje NexoBrida

- Preventivno se moraju primijeniti odgovarajući lijekovi protiv bolova.
- Nakon 4 sata liječenja NexoBridom, okluzivni povoj mora se ukloniti aseptičkom tehnikom.
- Adhezivna barijera mora se ukloniti pomoću sterilnog tupog instrumenta (npr. špatula za pregled ždrijela).
- Rastopljeni eshar mora se ukloniti s rane tako da se sastruže pomoću tupog sterilnog instrumenta.
- Rana se mora temeljito obrisati prvo velikom sterilnom suhom gazom ili ubrusom, a nakon toga sterilnom gazom ili ubrusom natopljenim sterilnom izotoničnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%). Liječeno područje mora se trljati sve dok se ne pojavi ružičasta površina s

točkastim krvarenjem ili bjeličasto tkivo. Trljanjem se neće ukloniti prijanjajući, neotopljeni eshar u područjima u kojima će i ostati.

- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti još 2 sata.

Liječenje nakon debridmana opekline

- Područje opekline se nakon debridmana mora odmah pokriti privremenom ili trajnom zamjenskom kožom ili povojima kako bi se spriječilo sušenje i/ili stvaranje pseudoeshara i/ili infekcije.
- Prije nego što se svježe enzimatski očišćeno područje prekrije trajnim presatkom kože ili privremenom zamjenskom kožom mora se staviti natopljen vlažno-suhi povoj.
- Prije primjene presatka ili primarnog povoja, dno rane obrađene debridmanom mora se očistiti i osvježiti, npr. četkanjem ili struganjem, kako bi se omogućilo prijanjanje povoja.
- Rane s opeklinama pune debljine kože ili dubokim opeklinama trebaju se nakon debridmana NexoBridom čim prije pokriti presatkom vlastite kože. Potrebno je također pažljivo razmotriti prekrivanje rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože trajnim presatkom kože (npr. presatkom vlastite kože) ubrzo nakon debridmana NexoBridom.

Preporuke za sigurno rukovanje

Jedna bočica, gel i pripremljeni gel NexoBrid smiju se primijeniti u samo jednog bolesnika.

Zabilježeno je profesionalno izlaganje bromelainu koje je dovelo do senzibilizacije. Senzibilizacija se mogla dogoditi zbog udisanja praška bromelaina. Alergijske reakcije na bromelain uključuju anafilaktičke reakcije i druge vrste reakcija ranog tipa sa znakovima kao što su bronhospazam, angioedem, urtikarija i reakcije sluznica i gastrointestinalne reakcije. To treba uzeti u obzir prilikom miješanja NexoBrid praška s gelom.

Izbjegavajte slučajno izlaganje očiju. U slučaju izlaganja očiju, isperite izložene oči obilnom količinom vode najmanje 15 minuta. U slučaju izlaganja kože, vodom isperite NexoBrid s kože.

Uklanjanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

NexoBrid 5 g prašak i gel za gel koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je NexoBrid i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NexoBrid
3. Kako primjenjivati NexoBrid
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NexoBrid
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NexoBrid i za što se koristi

Što je NexoBrid

NexoBrid sadrži mješavinu enzima zvanih „koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom“ koji se proizvodi od ekstrakta stabljike biljke ananasa.

Za što se NexoBrid koristi

NexoBrid se primjenjuje u odraslih bolesnika za uklanjanje opečenog tkiva iz dubokih ili djelomično dubokih opeklinjskih rana kože.

Primjena NexoBrida može smanjiti potrebu ili opseg kirurškog uklanjanja opečenog tkiva i/ili transplantacije kože.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NexoBrid

NexoBrid se ne smije primjenjivati:

- ako ste alergični na bromelain
- ako ste alergični na ananas
- ako ste alergični na papain
- ako ste alergični na neki drugi sastojak ovog praška ili gela (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije primjene NexoBrida ako

- ako imate srčanu bolest,
- ako imate bolest pluća,
- ako su Vam pluća oštećena ili su mogla biti oštećena udisanjem dima,
- ako ste alergični na lateks, ubod pčela ili pelud maslinova drveta. U tom slučaju možete dobiti i alergijsku reakciju na NexoBrid.

Alergijska reakcija može prouzročiti, na primjer, otežano disanje, oticanje kože, koprivnjaču, druge kožne reakcije, crvenilo kože, niski krvni tlak, povećanu brzinu otkucaja srca i nelagodu u trbuhu ili kombinaciju takvih učinaka. Ako primijetite neki od ovih znakova ili simptoma, odmah obavijestite svog liječnika ili njegovatelja.

Alergijske reakcije mogu biti teške i zahtijevati liječenje.

U slučaju dodira s kožom, isperite NexoBrid vodom da biste smanjili vjerojatnost razvoja alergijske reakcije na NexoBrid.

Primjena NexoBrida za uklanjanje opečenog tkiva može dovesti do vrućice, upale ili infekcije rane, a postoji i mogućnost generalizirane infekcije. Redovito će Vas pregledavati zbog ovih stanja. Možda ćete dobiti lijekove za sprječavanje ili liječenje infekcija.

NexoBrid može smanjiti sposobnost zgrušavanja krvi što povećava rizik od krvarenja. NexoBrid treba koristiti oprezno ako imate opću sklonost krvarenju, čir želuca, sepsu ili drugo stanje koje bi moglo uzrokovati krvarenje. Nakon liječenja NexoBridom, liječnik Vam može provjeriti sposobnost zgrušavanja krvi.

Treba izbjegavati izravni dodir NexoBrida s očima. Ako NexoBrid uđe u oči, ispirite ih obilnom količinom vode najmanje 15 minuta.

Za sprječavanje tegoba s cijeljenjem rane, liječena opeklinška rana će se čim prije pokriti privremenim ili trajnim presatkom kože ili povojima.

NexoBrid se ne smije koristiti kod kemijskih opeklin, kontaminiranih rana i rana u kojima NexoBrid može doći u dodir sa stranim materijalima (npr. implantatima, elektrostimulatorima srca i premosnicima) ili velikim krvnim žilama, očima ili drugim važnim dijelovima tijela.

Djeca i adolescenti

NexoBrid nije namijenjen primjeni u bolesnika mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i NexoBrid

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Kod propisivanja drugih lijekova koji utječu na zgrušavanje krvi, Vaš će liječnik biti oprezan i pratiti Vas zbog znakova poremećenog zgrušavanja krvi ili krvarenja zato što NexoBrid može smanjiti zgrušavanje krvi.

NexoBrid može:

- pojačati učinke određenih lijekova koje razgrađuju enzimi jetre koji se zovu CYP2C8 i CYP2C9. To je zato što se NexoBrid može apsorbirati iz opeklina u krvotok. Primjeri takvih lijekova su:
 - amiodaron (koristi se za liječenje određenih oblika nepravilnog srčanog ritma),
 - amodiakin i klorokin (koristi se za liječenje malarije i nekih oblika upale),
 - fluvastatin (koristi se za liječenje visokog kolesterola),
 - pioglitazon, roziglitazon, repaglinid, tolbutamid i glizipid (koriste se za liječenje šećerne bolesti),
 - paklitaksel i sorafenib (koristi se za liječenje raka),
 - torasemid (koristi se za pojačano mokrenje),
 - ibuprofen (koristi se za liječenje vrućice, boli i nekih oblika upale),
 - losartan (za liječenje visokog krvnog tlaka),
 - celekoksib (koristi se za liječenje nekih oblika upale),
 - varfarin (koristi se za smanjivanje zgrušavanja krvi) i
 - fenitoin (koristi se za liječenje epilepsije).
- pojačati Vašu reakciju na lijekove protiv raka, fluorouracil i vinkristin.

- prouzročiti neželjeno sniženje krvnog tlaka kad se liječite lijekovima koji se zovu ACE inhibitori, a koriste se za liječenje povišenog krvnog tlaka i drugih stanja.
- pojačati omamljenost kad se koristi u istovremeno s lijekovima koji mogu prouzročiti omamljenost.
Ti lijekovi uključuju, na primjer, lijekove za spavanje, tzv. sredstva za smirenje, neke lijekove protiv boli i antidepresive.

Ako niste sigurni uzimate li koji od gore navedenih lijekova, upitajte svog liječnika prije primjene NexoBrida.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se primjenjivati NexoBrid tijekom trudnoće.

Kao mjeru opreza, ne biste smjeli doći tijekom najmanje 4 dana nakon primjene NexoBrida.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što će se primijeniti ovaj lijek.

3. Kako primjenjivati NexoBrid

NexoBrid smije samo koristiti liječnik specijalist za opekline. Lijek se priprema neposredno prije primjene i primjenjuje ga liječnik ili drugi zdravstveni radnik.

5 g praška NexoBrid pomiješanih u 50 g gela nanosi se na površinu opekline od 250 cm². Treba ga ostaviti 4 sata i potom ukloniti. Ne preporučuje se primjenjivati dva ili više puta.

- NexoBrid se ne smije nanijeti na više od 15% (jednu osminu) cjelokupne površine tijela.

Upute za pripremu gela NexoBrid nalaze se na kraju ove upute u dijelu namijenjenom samo zdravstvenim radnicima.

Prije nego što se nanese na opeklinu, NexoBrid prašak mora se umiješati u gel. Treba se primijeniti u roku od 15 minuta nakon miješanja.

- NexoBrid će se nanijeti na područje rane koje je čisto, vlažno i bez mjehura.
- Drugi lijekovi (kao što je srebrni sulfadiazin ili povidon jod) će se ukloniti s područja rane prije primjene NexoBrida.
- Prije primjene NexoBrida staviti će se povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti ga 2 sata.
- Dobit ćete odgovarajuće lijekove za sprječavanje i liječenje bola najmanje 15 minuta prije primjene NexoBrida.
- Nakon što se s rane uklone NexoBrid i odumrlo tkivo, staviti će se povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti ga još 2 sata.
- Bočica s praškom NexoBrid, boca s gelom i pripremljeni gel NexoBrid smiju se primijeniti samo u jednog bolesnika.

Ako primijenite više NexoBrida

Ako se nanese previše gela NexoBrid na opeklinsku ranu, suvišak gela može se obrisati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Mogu nastati alergijske reakcije na NexoBrid i prouzročiti, na primjer, poteškoće s disanjem, oticanje kože, koprivnjaču, crvenilo kože, niski krvni tlak, povećanu brzinu otkucaja srca i mučninu/povraćanje/grčeve u trbuhu ili kombinaciju takvih učinaka. Ako primijetite neki od ovih simptoma ili znakova, odmah obavijestite svog liječnika ili njegovatelja.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol (čak i ako se primijene lijekovi za sprječavanje ili ublažavanje bolova prouzročenih uklanjanjem opečenog tkiva)
- infekcija opekline
- komplikacije rane uključuju: otvaranje rane, sušenje rane i pucanje te nepravilno cijeljenje presađaka kože.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati NexoBrid**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

NexoBrid se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice, boce i kutije nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C do 8°C).

NexoBrid se mora čuvati uspravno kako bi gel ostao na dnu bočice te u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

NexoBrid treba primijeniti u roku od 15 minuta nakon miješanja praška s gelom.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što NexoBrid sadrži

- Djelatna tvar (u prašku u bočici) je koncentrat proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom: 5 g, što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja. Ostali sastojci praška su amonijev sulfat i acetatna kiselina, a gela: karbomer 980, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako NexoBrid izgleda i sadržaj pakiranja

NexoBrid se isporučuje u obliku praška i gela za gel (prašak u bočici (5 g) i gel u boci (50 g)), veličina pakiranja: 1 (pakiranje sadrži jednu bočicu praška i jednu bocu gela).

Prašak je bjelkaste do svijetlo bež boje, a gel je proziran i bezbojan.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Njemačka

Proizvođač:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH

Τηλ: +2111990962

Österreich

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

France

MediWound GmbH

Tél: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema i primjena

S mikrobiološkog stajališta i s obzirom na to da enzimatsko djelovanje lijeka progresivno slabi nakon miješanja, pripremljeni lijek treba primijeniti odmah nakon pripreme (u roku od 15 minuta).

NexoBrid treba nanijeti na očišćeno i vlažno područje rane bez keratina (s uklonjenim mjehurima).

Lijekovi koji se topikalno primjenjuju (kao što su sulfadiazin srebro ili povidon jod) na mjesto rane moraju se ukloniti i rana se mora očistiti prije primjene NexoBrida.

Priprema bolesnika i područja rane

- NexoBridom se može liječiti rana čija cjelokupna površina nije veća od 15% cjelokupne površine tijela.
- Preventivno liječenje boli mora se primijeniti prema uobičajenoj praksi kod opsežne promjene povoja. Treba ga primijeniti najmanje 15 minuta prije primjene NexoBrida.

- Rana se mora temeljito očistiti i ukloniti površinski sloj keratina ili mjehure s područja rane jer keratin izolira eshar i sprječava izravni kontakt s NexoBridom pa tako i uklanjanje eshara NexoBridom.
- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti na rani 2 sata.
- Prije primjene NexoBrida moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijekovi mogu ometati djelovanje NexoBrida smanjujući njegovu djelotvornost.
- Sterilna parafinska mast mora se nanijeti kao adhezivna barijera oko područja s kojeg želite ukloniti eshar tako što se nanese na udaljenosti od nekoliko centimetara od područja liječenja (pomoću dispensera). Parafinski sloj ne smije doći u dodir područjem koje treba liječiti kako bi se izbjeglo prekrivanje eshara, čime bi se eshar izolirao od izravnog kontakta s NexoBridom. Za sprječavanje moguće iritacije oštećene kože nenamjernim kontaktom s NexoBridom i mogućeg krvarenja iz rane, područja akutne rane kao što su laceracije ili esharotomijski rezovi treba zaštititi slojem sterilne masti ili masnim povojem (npr. vazelinskom gazom).
- Na opeklinu se mora raspršiti sterilna izotonična otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%). Opeklina se mora održavati vlažnom za vrijeme postupka nanošenja preparata

Priprema gela NexoBrid (miješanje praška s gelom)

- Prašak NexoBrid i gel su sterilni. Kod miješanja praška NexoBrid s gelom mora se koristiti aseptička tehnika. Prašak se ne smije udisati.
- Otvorite bočicu s praškom NexoBrid tako što ćete pažljivo ukloniti aluminijski zatvarač i gumeni čep.
- Kad otvorite bocu s gelom, morate provjeriti odvaja li se sigurnosni prsten od zatvarača boce. Ako je sigurnosni prsten već bio odvojen od zatvarača prije otvaranja, bacite bocu s gelom i upotrijebite drugu, novu bocu s gelom.
- Prenesite prašak NexoBrid u odgovarajuću bocu s gelom.
- Prašak NexoBrid morate temeljito miješati s gelom sve dok ne dobijete jednoliku mješavinu svijetlo bež do svijetlo smeđe boje. Za to je obično potrebno miješati prašak NexoBrid i gel 1 do 2 minute.
- Gel NexoBrid se mora pripremiti uz krevet bolesnika.

Primjena NexoBrida

- U roku od 15 minuta nakon miješanja NexoBrid se mora nanijeti topikalno na opeklinu u sloju debljine od 1,5 do 3 milimetra.
- Ranu se potom mora prekriti sterilnim okluzivnim filmskim povojem koji prijanja za sterilni adhezivni materijal koji se nanio kao barijera u skladu s uputama gore (vidjeti *Priprema bolesnika i područja rane*). Gel NexoBrid treba ispuniti cjelokupni okluzivni povoj, a posebno se treba pobrinuti da ispod okluzivnog povoja ne ostane zrak. Laganim pritiskom na okluzivni povoj na području kontakta s adhezivnom barijerom osigurat ćete prijanjanje okluzivnog filma za sterilnu adhezivnu barijeru te postići potpuno zadržavanje NexoBrida na području liječenja.
- Povijena rana mora se lagano pokriti debelim, mekanim povojem i pričvrstiti ga zavojem.
- Povoj se tako mora ostaviti na rani 4 sata.

Uklanjanje NexoBrida

- Preventivno se moraju primijeniti odgovarajući lijekovi protiv bolova.
- Nakon 4 sata liječenja NexoBridom, okluzivni povoj mora se ukloniti aseptičkom tehnikom.
- Adhezivna barijera mora se ukloniti pomoću sterilnog tupog instrumenta (npr. špatula za pregled ždrijela).
- Rastopljeni eshar mora se ukloniti s rane tako da se sastruže pomoću tupog sterilnog instrumenta.
- Rana se mora temeljito obrisati prvo velikom sterilnom suhom gazom ili ubrusom, a nakon toga sterilnom gazom ili ubrusom natopljenim sterilnom izotoničnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%). Liječeno područje mora se trljati sve dok se ne pojavi ružičasta površina s točkastim krvarenjem ili bjeličasto tkivo. Trljanjem se neće ukloniti prijanjajući, neotopljeni eshar u područjima u kojima će i ostati.
- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti još 2 sata.

Liječenje nakon debridmana opekline

- Područje opekline se nakon debridmana mora odmah pokriti privremenom ili trajnom zamjenskom kožom ili povojima kako bi se spriječilo sušenje i/ili stvaranje pseudoeshara i/ili infekcije.
- Prije nego što se svježe enzimatski očišćeno područje prekrije trajnim presatkom kože ili privremenom zamjenskom kožom mora se staviti natopljen vlažno-suhi povoj.
- Prije primjene presatka ili primarnog povoja, dno rane obrađene debridmanom mora se očistiti i osvježiti, npr. četkanjem ili struganjem, kako bi se omogućilo prijanjanje povoja.
- Rane s opeklinama pune debljine kože ili dubokim opeklinama trebaju se nakon debridmana NexoBridom čim prije pokriti presatkom vlastite kože. Potrebno je također pažljivo razmotriti prekrivanje rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože trajnim presatkom kože (npr. presatkom vlastite kože) ubrzo nakon debridmana NexoBridom.

Preporuke za sigurno rukovanje

Jedna bočica, gel i pripremljeni gel NexoBrid smiju se primijeniti u samo jednog bolesnika.

Zabilježeno je profesionalno izlaganje bromelainu koje je dovelo do senzibilizacije. Senzibilizacija se mogla dogoditi zbog udisanja praška bromelaina. Alergijske reakcije na bromelain uključuju anafilaktičke reakcije i druge vrste reakcija ranog tipa sa znakovima kao što su bronhospazam, angioedem, urtikarija i reakcije sluznica i gastrointestinalne reakcije. To treba uzeti u obzir prilikom miješanja NexoBrid praška s gelom.

Izbjegavajte slučajno izlaganje očiju. U slučaju izlaganja očiju, isperite izložene oči obilnom količinom vode najmanje 15 minuta. U slučaju izlaganja kože, vodom isperite NexoBrid s kože.

Uklanjanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.