

**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

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

#### Doziranje

2 g praška u 20 g gela nanosi se na područje opekline površine od 1% cjelokupne površine tijela odrasle osobe, uz debljnu sloja gela od 1,5 do 3 mm.

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

Treba ostati u dodiru s opeklinom 4 sata. Podaci o primjeni ovog lijeka 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 u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Ove bolesnike treba pažljivo pratiti.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Stariji bolesnici*

Iskustvo u starijih bolesnika (>65 godina) je ograničeno. Nije potrebna prilagodba doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost ovog liječenja 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.

Ovaj lijek 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. Upute za miješanje vidjeti u dijelu 6.6.

Nakon što se umiješa, gel treba nanijeti na čisto i vlažno područje rane bez keratina (ukloniti mjehure).

Jedna bočica, gel ili rekonstituirani gel namijenjeni su samo za jednokratnu primjenu.

Lijekovi koji su topikalno primijenjeni (kao što su srebrni sulfadiazin ili povidon jodirani) na ranu moraju se ukloniti, a rana mora biti očišćena prije primjene gela, jer eshar zasićen lijekovima i njihovim ostacima smanjuje njegovu aktivnost i njegovu djelotvornost.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### *Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene*

Prilikom miješanja praška ovog lijeka s gelom nužno je odgovarajuće rukovanje, uključujući nošenje rukavica i zaštitne odjeće te zaštitnih naočala i kirurške maske (vidjeti dio 4.4). Prašak se ne smije udisati, vidjeti dio 6.6.

#### *Priprema bolesnika i područja rane*

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

- Enzimski debridman je bolan postupak i zahtijeva odgovarajuću analgeziju i/ili anesteziju. 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 gelom i uklanjanje eshara gelom.
- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti na rani 2 sata.
- Prije nanošenja gela moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijekovi mogu smanjiti djelovanje NexoBrida, pritom 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 gelom. Za sprječavanje moguće iritacije oštećene kože nenamjernim kontaktom s gelom 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 gela*

- Područje koje će se liječiti potrebno je navlažiti tako da se sterilnom fiziološkom otopinom popraska područje omeđeno adhezivnom barijerom od masti.
- Gel 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 osigurati će se prijanjanje između okluzivnog filma i sterilne adhezivne barijere te postići potpuno zadržavanje gela na tretiranom području.
- Povijena rana mora se lagano pokriti debelim, mekanim povojem koji se može pričvrstiti zavojem.
- Povoj mora tako ostati na rani 4 sata.

### *Uklanjanje gela*

- Uklanjanje ovog lijeka bolan je postupak i zahtijeva odgovarajuću analgeziju i/ili anesteziju. Najmanje 15 minuta prije nanošenja gela primijenite odgovarajuće preventivne lijekove protiv bolova.
- Nakon 4 sata liječenja ovim lijekom 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 liječenja debridmanom 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 liječenja debridmanom (vidjeti dio 4.4).

## **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**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Reakcije preosjetljivosti

Sposobnost ovog lijeka (proteinski lijek) da izazove alergijsku senzibilizaciju treba uzeti u obzir. Postoje izvješća o ozbiljnim alergijskim reakcijama uključujući anafilaksiju (sa znakovima kao što su osip, eritem, hipotenzija, tahikardija) kod bolesnika koji su bili podvrgnuti debridmanu ovim lijekom (vidjeti dio 4.8). U tim se slučajevima uzročna povezanost s ovim lijekom smatrala mogućom, ali treba uzeti u obzir i moguću alergiju na istodobno primjenjivane lijekove poput opiodnih analgetika. U literaturi su zabilježene alergijske reakcije na inhalirani bromelain (uključujući anafilaktičke reakcije i druge reakcije ranog tipa sa znakovima kao što su bronhospazam, angioedem, urtikarija i reakcije sluznica i gastrointestinalne reakcije). U ispitivanju u kojem je određivana količina čestica u zraku tijekom pripreme gela NexoBrid nije otkriven rizik na radnom mjestu. Uz to je zabilježen i kasni tip alergijske reakcije (heilitis) nakon dugotrajne izloženosti kože (sredstvo za ispiranje usta), kao i sumnja na senzibilizaciju nakon peroralne izloženosti i ponavljane izloženosti dišnih puteva na radnom mjestu. Prije primjene potrebno je ustanoviti anamnezu alergije (vidjeti dijelove 4.3 i 6.6).

### Izloženost kože

U slučaju izloženosti kože, ovaj lijek 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.

### Analgezija

Enzimski debridman je bolan postupak i smije se primijeniti samo nakon što je uspostavljena odgovarajuća analgezija i/ili anestezija.

### Opekline za koje se ovaj lijek ne preporučuje

Ovo se liječenje 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.
- Opeklinama na stopalima u dijabetičkih bolesnika s okluzivnom vaskularnom bolešću.
- Opeklinama uzrokovanim električnom energijom.

### Opekline s kojima je iskustvo ograničeno ili ne postoji

Ne postoji iskustvo s primjenom ovog lijeka na opekline u perinealnom i genitalnom području.

### Primjena u bolesnika s bolešću srca i pluća ili plućnom bolešću

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

### Opekline lica

U literaturi postoje izvještaji o uspješnoj primjeni ovog lijeka kod opekline lica. Kirurzi za opekline bez iskustva u primjeni ovog lijeka ne smiju započeti s njegovom primjenom na opeklinama lica. U takvih se bolesnika ovaj lijek mora primjenjivati s oprezom.

### Zaštita očiju

Mora se izbjegavati izravan kontakt s očima. Tijekom liječenja opekline lica oči moraju biti pažljivo zaštićene primjenom oftalmološke masti u oči te adhezivnom barijerom od masti na bazi petroleja oko očiju kako bi ih izolirali i prekrili okluzivnim filmom.

U slučaju kontakta s očima, oči treba ispirati obilnom količinom vode najmanje 15 minuta. Prije i nakon debridmana preporučuje se oftalmološki pregled.

### Sistemska apsorpcija

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

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

### Prevenција komplikacija kod opeklinских rana

Kod primjene ovog lijeka morate se pridržavati općih načela ispravne njege opekline. To uključuje ispravno pokrivanje tkiva otvorene rane (vidjeti dio 4.2).

U kliničkim ispitivanjima, 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 kasnijeg zatvaranja rane koje može biti povezano s povećanim rizikom od komplikacija rane. Stoga rane kod kojih su prisutne opekline pune debljine kože i duboke opekline koje neće spontano zacijeliti pravovremenom epitelizacijom, 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 dijelove 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.

### Koagulopatija

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 ovog lijeka nije bilo znakova pojačane sklonosti krvarenju niti krvarenju na mjestu debridmana.

Lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s nekontroliranim poremećajima koagulacije. Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika pod antikoagulantnom terapijom ili drugim lijekovima koji djeluju na koagulaciju te u bolesnika s niskim brojem trombocita i povećanim rizikom od krvarenja zbog drugih uzroka, npr. peptičkog ulkusa i sepse.

Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova poremećaja koagulacije i znakova krvarenja.

### Kliničko 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 ovim lijekom 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 ovog lijeka moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijek smanjuje djelovanje ovog lijeka smanjujući njegovu djelotvornost.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

#### Lijekovi koji utječu na koagulaciju

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.)

#### Supstrati CYP2C8 i CYP2C9

Nakon apsorpcije, ovaj lijek inhibira citokrom P450 2C8 (CYP2C8) i P450 2C9 (CYP2C9). To treba uzeti u obzir ako se ovaj lijek 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).

#### Topikalni antibakterijski lijekovi

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

#### Fluorouracil i vinkristin

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

#### ACE inhibitori

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

#### Benzodiazepini, barbiturati, narkotici i antidepresivi

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 koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna da bi se ispravno procijenila mogućnost utjecaja ovog lijeka na embrionalni/fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Budući da sigurna primjena ovog lijeka 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 ovog lijeka 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 su: prolazna pireksija/hipertermija (incidencija od 15,2%) i lokalna bol (incidencija od 4,0%).

#### 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 ovog lijeka za uklanjanje eshara iz dubokih opekлина koje zahvaćaju djelomičnu ili punu debljinu kože zajedno s lokalnom antibakterijskom profilaksom, preporučenom analgezijom, kao i pokrivanjem područja rane nakon primjene lijeka tijekom 4 sata okluzivnim povojem kako bi se NexoBrid zadržao na rani.

#### *Infekcije i infestacije*

Često:            infekcija rane\*

#### *Poremećaji imunološkog sustava*

Često:            alergijske reakcije koje nisu ozbiljne, poput osipa<sup>a</sup>

Nepoznato:       ozbiljne alergijske reakcije uključujući anafilaksiju<sup>a</sup>

#### *Srčani poremećaji*

Često:            tahikardija\*

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Često:            komplikacije rane\*

#### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Vrlo često:       pireksija/hipertermija\*



Često: lokalna bol\*

\*vidjeti Opis odabranih nuspojava u daljnjem tekstu.

<sup>a</sup> vidjeti dio 4.4.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Pireksija/hipertermija*

U objedinjenim ispitivanjima MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02 u kojima su se rutinski primjenjivali antibakterijski oblozi na područje liječenja prije i nakon primjene ovog lijeka (vidjeti dio 4.2), pireksija ili hipertermija zabilježena je u 15,2% bolesnika liječenih ovim lijekom i 11,3% kontrolnih ispitanika liječenih prema standardnoj skrbi (engl. *stardad of care*, SOC). U ranim ispitivanjima bez antibakterijskih obloga (Ispitivanja MW2001-10-03 i MW2002-04-01), pireksija ili hipertermija zabilježena je u 35,1% bolesnika liječenih NexoBridom u usporedbi s 8,6% kontrolnih ispitanika liječenih prema SOC.

#### *Lokalna bol*

U objedinjenim ispitivanjima MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02 u kojima je protokol liječenja ovim lijekom uključivao preventivnu analgeziju koja se rutinski primjenjivala kod opsežne promjene povoja u bolesnika s opeklinama (vidjeti dio 4.2), bol je bila zabilježena u 4,0% bolesnika liječenih lijekom i 3,8% kontrolnih ispitanika liječenih prema SOC-u. U ranim ispitivanjima u kojima su bolesnici liječeni lijekom dobivali analgeziju na zahtjev, bol je zabilježena u 23,4% bolesnika liječenih lijekom i u 5,7% u skupini SOC.

#### *Infekcija rane*

U objedinjenim ispitivanjima u kojima su se rutinski primjenjivali antibakterijski oblozi na područje liječenja prije i nakon primjene lijeka (ispitivanja MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02), incidencija infekcije rane bila je 5,4% u skupini liječenoj ovim lijekom i 8,1% u skupini SOC.

U objedinjenim ispitivanjima provedenima prije uvođenja rutinske primjene antibakterijskih obloga na područje liječenja (ispitivanja MW2001-10-03 i MW2002-04-01), incidencija infekcije rane iznosila je 7,8% u skupini liječenoj lijekom i 0% u skupini liječenoj prema SOC-u.

#### *Komplikacije rane*

Prijavljene komplikacije uključuju sljedeće: produbljivanje rane, sušenje rane, ponovno otvaranje rane, gubitak presatka kože/neuspjelo presađivanje kože i lokalni intradermalni hematomi.

U objedinjenim ispitivanjima faze 2 i 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02) koja su uključivala 300 bolesnika liječenih NexoBridom i 195 bolesnika liječenih prema SOC, prijavljene su sljedeće incidencije: komplikacija rane 3% u bolesnika liječenih NexoBridom i 1,5% u bolesnika liječenih prema SOC, gubitak presatka kože/ neuspjelo presađivanje kože 3% u bolesnika liječenih NexoBridom i 2,5% u bolesnika liječenih prema SOC-u, raspadanje rane 1% i u bolesnika liječenih NexoBridom i u bolesnika liječenih prema SOC-u, lokalni intradermalni hematomi 0,7% u bolesnika liječenih NexoBridom i nijedan u bolesnika liječenih prema SOC-u.

#### *Tahikardija*

U objedinjenim ispitivanjima faze 2 i 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02) 2,7% bolesnika imalo je tahikardiju vremenski povezanu s primjenom NexoBrida. Potrebno je razmotriti druge uzroke tahikardije (npr. opće stanje opekline, postupke koji uzrokuju bol, vrućica i dehidracija).

### 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. Ovaj lijek nije indiciran za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

## 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 nuspojave: **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

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Tijekom kliničkog razvoja ukupno je 467 bolesnika bilo liječeno koncentratom proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom.

#### *Ispitivanje DETECT ((MW2010-03-02) – (faza 3b))*

Ovo ispitivanje bilo je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje s tri skupine, jednostruko slijepo (za ocjenjivača) s ciljem određivanja superiornosti liječenja ovim lijekom naspram kontrole placebom u vidu gela nosača (vehikul) i liječenja standardnom skrbi (SOC) u hospitaliziranih odraslih bolesnika s dubokim termičkim opeklinama djelomične i/ili pune debljine kože koje su zahvaćale >3% cjelokupne površine tijela, s time da ukupno opečeno područje nije zahvaćalo više od 30% cjelokupne površine tijela. Srednja vrijednost % cjelokupne površine tijela za ciljnu ranu (engl. *target wound*, TW) iznosila je oko 6%.

Analize su bile planirane u fazama: prva analiza je bila provedena na kraju akutne faze (od početne vrijednosti do 3 mjeseca nakon što se kod posljednjeg bolesnika postiglo potpuno zatvaranje rane), a druga analiza bila je provedena nakon što je posljednji bolesnik obavio posjetu u 12. mjesecu tijekom praćenja.

Ukupno je bilo randomizirano 175 ispitanika (kohorta s namjerom liječenja) u omjeru 3:3:1 (lijek: SOC: nosač gela), a 169 bolesnika bilo je liječeno. Bolesnici u skupini liječenoj SOC-om bili su liječeni kirurškim i/ili nekirurškim SOC-om prema odluci ispitivača. Sveukupno su demografski podaci ispitanika i početne karakteristike rane bili usporedivi između ispitivanih skupina. Raspon dobi u skupini liječenoj ovim lijekom bio je 18 do 75 godina, 18 do 72 godine u SOC skupini i 18 do 70 godina u skupini s gelom nosačem. U ispitivanje je bilo uključeno 16 bolesnika (9,1%) u dobi od  $\geq$  65 godina. Sedam (7) (9,3%) je bolesnika bilo u skupini liječenoj lijekom, 5 (6,7%) bolesnika bilo je u skupini liječenoj SOC-om, a 4 (16%) bolesnika bilo je u skupini s gelom nosačem. Srednja dob u sve 3 skupine bila je 41 godinu, a 65%, 79% i 60%

ispitanika bili su muškarci u skupini liječenoj lijekom, SOC-om, odnosno gelom nosačem (placebo). Ciljna rana (engl. *target wound*, TW) je bilo opečeno područje koje je potrebno liječiti (uklanjanje eshara) NexoBridom, SOC-om ili gelom nosačem. Na razini bolesnika, srednja vrijednost % cjelokupne površine tijela za TW iznosila je 6,28% za bolesnika u skupini liječenoj lijekom, 5,91% u skupini SOC i 6,53% u skupini liječenoj gelom nosačem (prosjeak od 1,7 TW po ispitaniku).

Mjera primarnog ishoda bila je incidencija potpuno (>95%) uklonjenog eshara u usporedbi s gelom nosačem. Mjere sekundarnog ishoda uključivale su vrijeme do potpuno uklonjenog eshara, smanjenje kirurškog opterećenja i smanjeni gubitak krvi povezan s debridmanom u usporedbi sa SOC-om. Vrijeme do potpunog zatvaranja rane te dugoročne kozmetičke i funkcijske mjere prema Modificiranoj Vancouver skali ožiljaka (engl. *Modified Vancouver Scar Scale*, MVSS) nakon razdoblja praćenja od 12 mjeseci analizirani su kao mjere ishoda sigurnosti lijeka.

#### **Incidencija potpuno uklonjenog eshara u ispitivanju DETECT**

	<b>NexoBrid (ER/N)</b>	<b>Gel nosač (ER/N)</b>	<b>P-vrijednost</b>
Incidencija potpuno uklonjenog eshara	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p < 0,0001

ER = uklonjeni eshar (engl. *Eschar removal*)

U usporedbi sa SOC-om, ovaj lijek je rezultirao značajnim smanjenjima u incidenciji kirurški uklonjenog eshara (tangencijalna/manja/avulzijska/Versajet i/ili dermabrazijska ekscizija), vrijeme do potpuno uklonjenog eshara i stvarni gubitak krvi povezan s uklanjanjem eshara kao što je prikazano u nastavku. Slična djelotvornost u uklanjanju eshara primijećena je u starijoj populaciji.

#### **Incidencija kirurške ekscizije eshara, vrijeme do potpuno uklonjenog eshara i gubitak krvi u ispitivanju DETECT**

	<b>NexoBrid (N=75)</b>	<b>Standardna skrb (N=75)</b>	<b>P-vrijednost</b>
Incidencija kirurške ekscizije (broj ispitanika)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Medijan vremena do potpuno uklonjenog eshara	1,0 dana	3,8 dana	p < 0,0001
Gubitak krvi povezan s uklanjanjem eshara	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1020,3 ml	p < 0,0001

<sup>a</sup> Stvarni gubitak krvi izračunat korištenjem metode opisane u McCullough 2004:

$$ABL = \frac{EBV * (Hb_{prije} - Hb_{nakon})}{(Hb_{prije} + Hb_{nakon})/2} + V_{WB} + \frac{5}{3}V_{PC}$$

EBV= procijenjen volumen krvi (engl. *estimated blood volume*) je pretpostavljen da iznosi 70 cm<sup>3</sup>/kg\*tjelesne težine (kg); (Hb<sub>prije</sub>- Hb<sub>poslije</sub>) = promjena u Hb tijekom postupka uklanjanja eshara; V<sub>WB</sub>= volumem [ml] pune krvi transfundirane tijekom postupka uklanjanja eshara; V<sub>PC</sub>= volumem [ml] koncentrata eritrocita transfundiranih tijekom postupka uklanjanja eshara.

#### Dugoročni podaci (12 i 24 mjeseca nakon zatvaranja rane)

Faza 3 ispitivanja (DETECT) uključivala je dugoročno praćenje radi ocjene kozmetike i funkcije na kontrolnom pregledu nakon 12 i 24 mjeseca. Ocjena ožiljka primjenom Modificirane vancouverse skale ožiljaka (MVSS) u 12. mjesecu praćenja dokazala je usporedive ishode između skupina liječenih lijekom NexoBrid, SOC-om i gelom nosačem, uz srednje vrijednosti od 3,70, 5,08 odnosno 5,63. Srednje vrijednosti rezultata MVSS u 24. mjesecu iznosile su 3,04, 3,30 odnosno 2,93. Statističke analize pokazale su neinferiornost (prethodno definirana NI margina od 1,9 bodova) za liječenje ovim lijekom u odnosu na SOC te da liječenje lijekom NexoBrid nema klinički značajan štetan učinak na

kozmetički izgled i funkciju ožiljaka od opekline u usporedbi s liječenjem SOC-om 24 mjeseca nakon zatvaranja rane.

Mjerenja funkcionalnosti i kvalitete života (engl. *quality of life*, QOL) u 12. i 24. mjesecu praćenja bila su slična između svih liječenih skupina. Srednje vrijednosti rezultata na funkcionalnoj skali donjih ekstremiteta (engl. *Lower Extremity Functional Scale*, LEFS), srednje vrijednosti rezultata QuickDASH upitnika, procjene raspona pokreta (engl. *range of motion*, ROM) i dugoročni QOL, izmjeren na temelju vizualne analogne skale EQ-5D VAS (engl. *visual analogue scale*, VAS) i specifične zdravstvene skale za opekline-kratki upitnik (engl. *Burn Specific Health Scale-Brief*, BSHS-B) bili su slični za sve liječene skupine.

#### Sigurnost za srce

U podispitivanju sigurnosti za srce, mjerenja EKG-a u do 150 bolesnika služila su za procjenu potencijalnih učinaka ovog lijeka na parametre EKG-a. Ispitivanje nije pokazalo jasan učinak lijeka na srčanu frekvenciju, interval PR, trajanje QRS-a (depolarizacija srca) i repolarizaciju srca (QTc). Nije bilo novih klinički značajnih morfoloških promjena EKG-a koje bi ukazale na signal koji zahtjeva pozornost.

#### *Ispitivanje MW2004-02-11 (faza 3)*

To je bilo randomizirano, multicentrično, multinacionalno otvoreno potvrđeno ispitivanje faze 3 koje je ocijenjivalo ovaj lijek u usporedbi sa SOC-om 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. Srednja vrijednost za liječeno područje ciljane rane (TW) s obzirom na zahvaćenost cjelokupne površine tijela (%TBSA) iznosila je  $5,1 \pm 3,5$  za ovaj lijek i  $5,2 \pm 3,4$  za SOC.

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 ovim lijekom 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 opeklinских 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.

Mjera sekundarnog kompozitnog ishoda može se procijeniti samo kod dubokih opeklinских 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.

	<b>NexoBrid</b>	<b>Standardna skrb</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>Duboke opekline djelomične debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)</b>			
Broj rana	106	88	

% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	15,1%	62,5%	<0,0001
% površine rane obrađene ekscizijom ili dermoabrazijom <sup>1</sup> (srednja vrijednost ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Duboke opekline djelomične debljine kože pokrivene presatkom vlastite kože*</b>			
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
<b>Duboke opekline djelomične i/ili pune debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)</b>			
Broj rana	163	170	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	24,5%	70,0%	<0,0001
% površine rane obrađeno ekscizijom ili dermoabrazijom <sup>1</sup> (srednja vrijednost ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>Vrijeme do potpunog zatvaranja rane (vrijeme od informiranog pristanka**)</b>			
Broj bolesnika <sup>2</sup>	70	78	
Dani do zatvaranja posljednje rane (srednja vrijednost ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Vrijeme do uspješnog odstranjenja eshara</b>			
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	

<sup>1</sup> Mjereno na prvoj obradi ako je bilo više od jedne kirurške obrade.

<sup>2</sup> 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

### Dugoročni podaci

Multicentrično, neintervencijsko, jednostruko slijepo (za ocjenjivača) ispitivanje (MW2012-01-02) ocijenilo je dugoročno stvaranje ožiljka i kvalitetu života u odraslih i djece koji su sudjelovali u ispitivanju MW2004-11-02.

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 89 ispitanika uključujući 72 odrasla (>18) i 17 pedijatrijskih ispitanika. Usporedba početnih karakteristika između ispitanika uključenih u MW2012-01-02 i ispitanika koji nisu bili uključeni ukazala je da je uključena populacija reprezentativna za populaciju ispitivanja MW2004-11-02.

Ocjena ožiljka nakon 2-5 godina primjenom MVSS-a dokazala je usporedive ishode između ispitivanih skupina pri čemu je srednja vrijednost ukupnog rezultata iznosila 3,12 za ovaj lijek i 3,38 za SOC (p=0,88).

QOL je bio ocijenjen u odraslih pomoću upitnika SF-36. Srednje vrijednosti rezultata za različite parametre bile su slične u skupini liječenoj ovim lijekom u usporedbi sa skupinom SOC. Ukupni rezultat za fizičku komponentu (51,1 odnosno 51,3) i ukupni rezultat za mentalnu komponentu (51,8 naspram 49,1) bili su usporedivi između skupina liječenih ovim lijekom i prema SOC-u.

### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti dobiveni iz ispitivanja MW2004-11-02 iz analiza podskupina za djecu i adoescence sažeti su u nastavku. Dostupni podaci su ograničeni te ovaj lijek ne treba koristiti u bolesnika mlađih od 18 godina.

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

<sup>1</sup> Mjereno na prvoj obradi ako je bilo više od jedne kirurške obrade.

<sup>2</sup> 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 ovog lijeka u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju opekline vanjske površine tijela (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Objedinjena ispitivanja faze 3 (ispitivanja MW2010-03-02 and MW2004-02-11)

#### Analiza podataka o zatvaranju rane

U ispitivanju DETECT (MW2010-03-02), izmjereno srednje vrijeme potrebno za zatvaranje rane bilo je 29,35 dana [SD 19,33] i 27,77 dana [SD 19,83] za skupinu liječenu ovim lijekom odnosno SOC-om (procijenjeni medijan vremena: 27 dana za lijek naspram 28 dana za SOC. Ustanovljena je

neinferiornost = (margina neinferiornosti od 7 dana) za skupinu liječenu NexoBridom u usporedbi sa skupinom SOC (p=0,0003).

Rezultati iz objedinjenih podataka o zatvaranju rane iz oba ispitivanja faze 3 poduprla su neinferiornost za ovaj lijek u usporedbi sa SOC na temelju margine neinferiornosti od 7 dana. Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja DETECT i ispitivanja MW2004-02-11 vrijeme do potpunog zatvaranja rane bilo je neznatno duže u skupini liječenoj ovim lijekom nego u skupini SOC kada je određeno na temelju stvarnih podataka (srednja vrijednost 31,7 dana za lijek naspram 29,8 dana za SOC) ili kada je procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom (medijan 30,0 dana naspram 25,0 dana). Razlika u vremenu potrebnom za potpuno zatvaranje rana između skupine liječene ovim lijekom i SOC skupine iznosila je manje od 7 dana u korist SOC-a (p za neinferiornost=0,0006).

### Ozbiljni štetni događaji

Objedinjena analiza ispitivanja faze 3 (ispitivanja MW2010-03-02 i MW2004-02-11) pokazala je da su postoci bolesnika u kojih su se javili ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja bili slični (<2% razlike) u skupinama liječenim ovim lijekom (8,5%; 15/177) i SOC-om (6,7%; 10/149). Ozbiljni štetni događaji najčešće su bili prijavljeni za klasifikaciju organskih sustava Infekcije i infestacije kako za skupinu liječenu ovim lijekom (2,8%), tako i za skupinu SOC (2,7%). Samo 2 događaja javila su se u više od 1 bolesnika (sepsa se javila u 3 bolesnika u skupini liječenoj ovim lijekom i 1 bolesnika u skupini SOC, bakterijska infekcija rane javila se u 2 bolesnika u skupini liječenoj ovim lijekom i infekcija rane se javila u jednog bolesnika u skupini SOC).

Štetni događaji (ozbiljni i oni koji nisu bili ozbiljni) povezani sa sepsom i bakteremijom bili su prijavljeni sa sličnom stopom incidencije u skupinama liječenim ovim lijekom i SOC-om: 2,8% u skupini liječenoj ovim lijekom i 2% u skupini SOC.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Eksploracijske farmakokinetičke analize bile su provedene primjenom iste bioanalitičke metode u podskupini bolesnika liječenih NexoBridom koji su sudjelovali u ispitivanju MW2008-09-03 i ispitivanju MW2010-03-02 (DETECT). Analize su bile provedene na koncentraciji NexoBrida u serumu naspram vremenskih podataka i broja primjene lijeka.

Nakon topikalne primjene ovog lijeka, kod svih bolesnika uočeni su dokazi o sistemskoj izloženosti u serumu. Općenito, čini se da se NexoBrid brzo apsorbira, uz medijan vrijednosti  $T_{max}$  od 4,0 sati (trajanje primjene tijekom liječenja). Izloženost NexoBridu opažena je u mjerljivim koncentracijama u serumu tijekom 48 sati nakon primjene doze. Kada su se te koncentracije procjenjivale nakon 72 sata, u većine bolesnik ih nije bilo.

Rezultati izloženosti iz ispitivanja MW2008-09-03 i MW2010-03-02 navedeni su tablici u nastavku. Vrijednosti nakon više od 4 sata nisu izmjerene kod svih bolesnika, te kao takve vrijednosti  $AUC_{last}$  za neke bolesnike pokrivaju samo izloženost za 4 sata naspram izloženosti za 48 sati za druge bolesnike. U oba farmakokinetička ispitivanja postojala je statistički značajna korelacija između serumskih vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-4}$  naspram doze ili % cjelokupne površine tijela, ukazujući na povećanje izloženosti ovisno o dozi/liječenoj površini. Dubina rane liječene ovim lijekom imala je neznatan učinak na sistemsku izloženost.

### Sažetak farmakokinetičkih parametara\* izmjerenih u svih bolesnika iz ispitivanja MW2008-09-03 i MW2010-03-02

Oznaka ispitivanja	N	$T_{max}$ medijan (raspon) (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{max}/doza$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/doza$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{last}$ (h*ng/ml)	$AUC_{last}/doza$ (h*ng/ml/g)
Ispitivanje MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50 – 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 <sup>a</sup>	103±48,8 <sup>a</sup>	2760±2870	149±147

Oznaka ispitivanja	N	T <sub>max</sub> medijan (raspon) (h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> /doza (ng/ml/g)	AUC <sub>0-4</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>0-4</sub> /doza (h*ng/ml/g)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>last</sub> /doza (h*ng/ml/g)
Ispitivanje MW2008-09-03								
Ispitivanje MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (min=30,7) (maks=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

\*Vrijednosti su prijavljene kao srednja vrijednost ± SD, uz izuzetak za T<sub>max</sub>, koji je prijavljen kao medijan (min-maks).

AUC<sub>last</sub> = površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*) do posljednje vremenske točke koja se mogla mjeriti, AUC<sub>0-4</sub> = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od 0 do 4h, C<sub>max</sub> = maksimalna opažena koncentracija, T<sub>max</sub> = vrijeme u kojem je opažena maksimalna koncentracija

### Distribucija

Prema podacima u literaturi približno se 50% bromelaina u plazmi veže za ljudske antiproteinaze α<sub>2</sub>-makroglobulin i α<sub>1</sub>-antikimotripsin u plazmi.

### Eliminacija

Srednje vrijednosti poluvijeka eliminacije bile su u rasponu od 12 do 17 sati što podupire smanjenu prisutnost ovog lijeka u serumu 72 sata nakon liječenja.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri i opseg apsorpcije u djece nisu ispitani.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ovaj lijek nije prouzročio značajnu nadraženost 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 lijeka 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<sub>max</sub>). Budući da su roditeljske životinje slabo podnosile ovaj lijek, 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



amonijev sulfat  
acetatna kiselina

## Gel

karbomer 980  
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
natrijev hidroksid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **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. Prilikom miješanja praška ovog lijeka s gelom nužno je odgovarajuće rukovanje, uključujući nošenje rukavica i zaštitne odjeće te zaštitnih naočala i kirurške maske (vidjeti dio 4.4). Prašak se ne smije udisati, vidjeti dio 4.2.

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, ovaj se lijek mora isprati s kože vodom.

#### Priprema gela (miješanje praška s gelom)

- Prašak 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 odvaja 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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Njemačka  
e-mail: info@mediwound.com

## **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: 12.08.2022.

## **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

Ovaj lijek smiju primjenjivati samo stručni zdravstveni radnici na specijaliziranim odjelima za liječenje opeklina.

#### Doziranje

5 g praška u 50 g gela nanosi se na područje opeklina površine od 2,5% cjelokupne površine tijela odrasle osobe, uz debljinu sloja gela od 1,5 do 3 mm.

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

Treba ostati u dodiru s opeklinom 4 sata. Podaci o primjeni ovog lijeka 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 u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Ove bolesnike treba pažljivo pratiti.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Stariji bolesnici*

Iskustvo u starijih bolesnika (>65 godina) je ograničeno.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost ovog liječenja 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.

Ovaj lijek 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. Upute za miješanje vidjeti u dijelu 6.6).

Nakon što se umiješa, gel treba nanijeti na čisto i vlažno područje rane bez keratina (ukloniti mjehure).

Jedna bočica, gel ili rekonstituirani gel namijenjeni su samo za jednokratnu primjenu.

Lijekovi koji su topikalno primijenjeni (kao što su srebrni sulfadiazin ili povidon jodirani) na ranu moraju se ukloniti, a rana mora biti očišćena prije primjene gela, jer eshar zasićen lijekovima i njihovim ostacima smanjuje njegovu aktivnost i njegovu djelotvornost.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### *Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene*

Prilikom miješanja praška ovog lijeka s gelom nužno je odgovarajuće rukovanje, uključujući nošenje rukavica i zaštitne odjeće te zaštitnih naočala i kirurške maske (vidjeti dio 4.4). Prašak se ne smije udisati, vidjeti dio 6.6.

#### *Priprema bolesnika i područja rane*

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

- Enzimski debridman je bolan postupak i zahtijeva odgovarajuću analgeziju i/ili anesteziju. 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 gelom i uklanjanje eshara gelom.
- Mora se staviti povoj natopljen antibakterijskom otopinom i ostaviti na rani 2 sata.
- Prije nanošenja gela moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijekovi mogu smanjiti djelovanje NexoBrida pritom 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 gelom. Za sprječavanje moguće iritacije oštećene kože nenamjernim kontaktom s gelom 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 gela*

- Područje koje će se liječiti potrebno je navlažiti tako da se sterilnom fiziološkom otopinom popraska područje omeđeno adhezivnom barijerom od masti.
- Gel 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 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 gela na tretiranom području.
- Povijena rana mora se lagano pokriti debelim, mekanim povojem koji se može pričvrstiti zavojem.
- Povoj mora tako ostati na rani 4 sata.

### *Uklanjanje gela*

- Uklanjanje ovog lijeka bolan je postupak i zahtijeva odgovarajuću analgeziju i/ili anesteziju. Najmanje 15 minuta prije nanošenja gela primijenite odgovarajuće preventivne lijekove protiv bolova.
- Nakon 4 sata liječenja ovim lijekom 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 liječenja debridmanom 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 liječenja debridmanom (vidjeti dio 4.4).

## **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**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Reakcije preosjetljivosti

Sposobnost ovog lijeka (proteinski lijek) da izazove alergijsku senzibilizaciju treba uzeti u obzir. Postoje izvješća o ozbiljnim alergijskim reakcijama uključujući anafilaksiju (sa znakovima kao što su osip, eritem, hipotenzija, tahikardija) kod bolesnika koji su bili podvrgnuti debridmanu ovim lijekom (vidjeti dio 4.8). U tim se slučajevima uzročna povezanost s ovim lijekom smatrala mogućom, ali treba uzeti u obzir i moguću alergiju na istodobno primjenjivane lijekove poput opioidnih analgetika. U literaturi su zabilježene alergijske reakcije na inhalirani bromelain (uključujući anafilaktičke reakcije i druge reakcije ranog tipa sa znakovima kao što su bronhospazam, angioedem, urtikarija i reakcije sluznica i gastrointestinalne reakcije). U ispitivanju u kojem je određivana količina čestica u zraku tijekom pripreme gela NexoBrid nije otkriven rizik na radnom mjestu. Uz to je zabilježen i kasni tip alergijske reakcije (heilitis) nakon dugotrajne izloženosti kože (sredstvo za ispiranje usta), kao i sumnja na senzibilizaciju nakon peroralne izloženosti i ponavljane izloženosti dišnih puteva na radnom mjestu. Prije primjene potrebno je ustanoviti anamnezu alergije (vidjeti dijelove 4.3 i 6.6).

### Izloženost kože

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.

### Analgezija

Enzimski debridman je bolan postupak i smije se primijeniti samo nakon što je uspostavljena odgovarajuća analgezija i/ili anestezija.

### Opekline za koje se ovaj lijek ne preporučuje

Ovo se liječenje 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.
- Opeklinama na stopalima u dijabetičkih bolesnika s okluzivnom vaskularnom bolešću.
- Opeklinama uzrokovanim električnom energijom.

### Opekline s kojima je iskustvo ograničeno ili ne postoji

Ne postoji iskustvo s primjenom ovog lijeka na opekline u perinealnom i genitalnom području.

### Primjena u bolesnika s bolešću srca i pluća ili plućnom bolešću

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

### Opekline lica

U literaturi postoje izvještaji o uspješnoj primjeni ovog lijeka kod opekline lica. Kirurzi za opekline bez iskustva u primjeni ovog lijeka ne smiju započeti s njegovom primjenom na opeklinama lica. U takvih se bolesnika ovaj lijek mora primjenjivati s oprezom.

### Zaštita očiju

Mora se izbjegavati izravan kontakt s očima. Tijekom liječenja opekline lica oči moraju biti pažljivo zaštićene primjenom oftalmološke masti u oči te adhezivnom barijerom od masti na bazi petroleja oko očiju kako bi ih izolirali i prekrili okluzivnim filmom.

U slučaju kontakta s očima, oči treba ispirati obilnom količinom vode najmanje 15 minuta. Prije i nakon debridmana preporučuje se oftalmološki pregled.

### Sistemska apsorpcija

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

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

### Prevenција komplikacija kod opeklinških rana

Kod primjene ovog lijeka morate se pridržavati općih načela ispravne njege opekline. To uključuje ispravno pokrivanje tkiva otvorene rane (vidjeti dio 4.2).

U kliničkim ispitivanjima, 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 kasnijeg zatvaranja rane koje može biti povezano s povećanim rizikom od komplikacija rane. Stoga rane kod kojih su prisutne opekline pune debljine kože i duboke opekline koje neće spontano zacijeliti pravovremenom epitelizacijom, 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 dijelove 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.

### Koagulopatija

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 ovog lijeka nije bilo znakova pojačane sklonosti krvarenju niti krvarenju na mjestu debridmana.

Lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s nekontroliranim poremećajima koagulacije. Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika pod antikoagulantnom terapijom ili drugim lijekovima koji djeluju na koagulaciju te u bolesnika s niskim brojem trombocita i povećanim rizikom od krvarenja zbog drugih uzroka, npr. peptičkog ulkusa i sepse.

Bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova poremećaja koagulacije i znakova krvarenja.

### Kliničko 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 ovim lijekom 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 ovog lijeka moraju se ukloniti svi topikalno primijenjeni antibakterijski lijekovi. Preostali antibakterijski lijek smanjuje djelovanje ovog lijeka smanjujući njegovu djelotvornost.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

#### Lijekovi koji utječu na koagulaciju

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.)

#### Supstrati CYP2C8 i CYP2C9

Nakon apsorpcije, ovaj lijek inhibira citokrom P 450 2C8 (CYP2C8) i P450 2C9 (CYP2C9). To treba uzeti u obzir ako se ovaj lijek 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).

#### Topikalni antibakterijski lijekovi

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

#### Fluorouracil i vinkristin

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

#### ACE inhibitori

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

#### Benzodiazepini, barbiturati, narkotici i antidepresivi

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 koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna da bi se ispravno procijenila mogućnost utjecaja ovog lijeka na embrionalni/fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Budući da sigurna primjena ovog lijeka 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 ovog lijeka 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 su: prolazna pireksija/hipertermija (incidencija od 15,2%) i lokalna bol (incidencija od 4,0%).

#### 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 ovog lijeka za uklanjanje eshara iz dubokih opekline koje zahvaćaju djelomičnu ili punu debljinu kože zajedno s lokalnom antibakterijskom profilaksom, preporučenom analgezijom, kao i pokrivanjem područja rane nakon primjene lijeka tijekom 4 sata okluzivnim povojem kako bi se NexoBrid zadržao na rani.

#### *Infekcije i infestacije*

Često: infekcija rane\*

#### *Poremećaji imunološkog sustava*

Često: alergijske reakcije koje nisu ozbiljne, poput osipa<sup>a</sup>

Nepoznato: ozbiljne alergijske reakcije uključujući anafilaksiju<sup>a</sup>

#### *Srčani poremećaji*

Često: tahikardija\*

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Često: komplikacije rane\*

#### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Vrlo često: pireksija/hipertermija\*

Često: lokalna bol\*

\*vidjeti Opis odabranih nuspojava u daljnjem tekstu.

<sup>a</sup> Vidjeti dio 4.4.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Pireksija/hipertermija*

U objedinjenim ispitivanjima MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02 u kojima su se rutinski primjenjivali antibakterijski oblozi na područje liječenja prije i nakon primjene ovog lijeka (vidjeti dio 4.2), pireksija ili hipertermija zabilježena je u 15,2% bolesnika liječenih ovim lijekom i 11,3% kontrolnih ispitanika liječenih prema standardnoj skrbi (engl. *stardad of care*, SOC). U ranim ispitivanjima bez antibakterijskih obloga (Ispitivanja MW2001-10-03 i MW2002-04-01), pireksija ili hipertermija zabilježena je u 35,1% bolesnika liječenih NexoBridom u usporedbi s 8,6% kontrolnih ispitanika liječenih prema SOC.

##### *Lokalna bol*

U objedinjenim ispitivanjima MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02 u kojima je protokol liječenja ovim lijekom uključivao preventivnu analgeziju koja se rutinski primjenjivala kod opsežne promjene povoja u bolesnika s opeklinama (vidjeti dio 4.2), bol je bila zabilježena u 4,0% bolesnika liječenih lijekom i 3,8% kontrolnih ispitanika liječenih prema SOC-u. U ranim ispitivanjima u kojima su bolesnici liječeni lijekom dobivali analgeziju na zahtjev, bol je zabilježena u 23,4% bolesnika liječenih lijekom i u 5,7% u skupini SOC.

##### *Infekcija rane*

U objedinjenim ispitivanjima u kojima su se rutinski primjenjivali antibakterijski oblozi na područje liječenja prije i nakon primjene lijeka (ispitivanja MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02), incidencija infekcije rane bila je 5,4% u skupini liječenoj ovim lijekom i 8,1% u skupini SOC.

U objedinjenim ispitivanjima provedenima prije uvođenja rutinske primjene antibakterijskih obloga na područje liječenja (ispitivanja MW2001-10-03 i MW2002-04-01), incidencija infekcije rane iznosila je 7,8% u skupini liječenoj lijekom i 0% u skupini liječenoj prema SOC-u.

##### *Komplikacije rane*

Prijavljene komplikacije uključuju sljedeće: produbljanje rane, sušenje rane, ponovno otvaranje rane, gubitak presatka kože/ neuspjelo presađivanje kože i lokalni intradermalni hematomi.

U objedinjenim ispitivanjima faze 2 i 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02) koja su uključivala 300 bolesnika liječenih NexoBridom i 195 bolesnika liječenih prema SOC, prijavljene su sljedeće incidencije: komplikacija rane 3% u bolesnika liječenih NexoBridom i 1,5% u bolesnika liječenih prema SOC, gubitak presatka kože/ neuspjelo presađivanje kože 3% u bolesnika liječenih NexoBridom i 2,5% u bolesnika liječenih prema SOC, raspadanje rane u 1% i u bolesnika liječenih NexoBridom i u bolesnika liječenih prema SOC, lokalni intradermalni hematomi 0,7% u bolesnika liječenih NexoBridom i nijedan u bolesnika liječenih prema SOC.

##### *Tahikardija*

U objedinjenim ispitivanjima faze 2 i 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 i MW2010-03-02) 2,7% bolesnika imalo je tahikardiju vremenski povezanu s primjenom NexoBrida. Potrebno je razmotriti druge uzroke tahikardije (npr. opće stanje opeklina, postupke koji uzrokuju bol, vrućica i dehidracija).

#### 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. Ovaj lijek nije indiciran za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

#### 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

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Tijekom kliničkog razvoja ukupno je 467 bolesnika bilo liječeno koncentratom proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom.

#### *Ispitivanje DETECT ((MW2010-03-02) - (faza 3b))*

Ovo ispitivanje bilo je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje s tri skupine, jednostruko slijepo (za ocjenjivača) s ciljem određivanja superiornosti liječenja ovim lijekom naspram kontrole placebom u vidu gela nosača (vehikul) i liječenja standardnom skrbi (SOC) u hospitaliziranih odraslih bolesnika s dubokim termičkim opeklinama djelomične i/ili pune debljine kože koje su zahvaćale >3% cjelokupne površine tijela, s time da ukupno opečeno područje nije zahvaćalo više od 30% cjelokupne površine tijela. Srednja vrijednost % cjelokupne površine tijela za ciljnu ranu (engl. *target wound*, TW) iznosila je oko 6%.

Analize su bile planirane u fazama: prva analiza je bila provedena na kraju akutne faze (od početne vrijednosti do 3 mjeseca nakon što se kod posljednjeg bolesnika postiglo potpuno zatvaranje rane), a druga analiza bila je provedena nakon što je posljednji bolesnik obavio posjetu u 12. mjesecu tijekom praćenja.

Ukupno je bilo randomizirano 175 ispitanika (kohorta s namjerom liječenja) u omjeru 3:3:1 (lijek: SOC:nosač gela), a 169 bolesnika bilo je liječeno. Bolesnici u skupini liječenoj SOC-om bili su liječeni kirurškim i/ili nekirurškim SOC-om prema odluci ispitivača.

Sveukupno su demografski podaci ispitanika i početne karakteristike rane bili usporedivi između ispitivanih skupina. Raspon dobi u skupini liječenoj ovim lijekom bio je 18 do 75 godina, 18 do

72 godine u SOC skupini i 18 do 70 godina u skupini s gelom nosačem. U ispitivanje je bilo uključeno 16 bolesnika (9,1%) u dobi od  $\geq 65$  godina. Sedam (7) (9,3%) je bolesnika bilo u skupini liječenoj lijekom, 5 (6,7%) bolesnika bilo je u skupini liječenoj SOC-om, a 4 (16%) bolesnika bilo je u skupini s gelom nosačem. Srednja dob u sve 3 skupine bila je 41 godinu, a 65%, 79% i 60% ispitanika bili su muškarci u skupini liječenoj lijekom, SOC-om, odnosno gelom nosačem (placebo). Ciljna rana (engl. *target wound*, TW) je bilo opečeno područje koje je potrebno liječiti (uklanjanje eshara) NexoBridom, SOC-om ili gelom nosačem. Na razini bolesnika, srednja vrijednost % cjelokupne površine tijela za TW iznosila je 6,28% za bolesnika u skupini liječenoj lijekom, 5,91% u skupini SOC i 6,53% u skupini liječenoj gelom nosačem (prosjeak od 1,7 TW po ispitaniku).

Mjera primarnog ishoda bila je incidencija potpuno ( $>95\%$ ) uklonjenog eshara u usporedbi s gelom nosačem. Mjere sekundarnog ishoda uključivale su vrijeme do potpuno uklonjenog eshara, smanjenje kirurškog opterećenja i smanjeni gubitak krvi povezan s debridmanom u usporedbi sa SOC-om. Vrijeme do potpunog zatvaranja rane te dugoročne kozmetičke i funkcijske mjere prema Modificiranoj Vancouver skali ožiljaka (engl. *Modified Vancouver Scar Scale*, MVSS) nakon razdoblja praćenja od 12 mjeseci analizirani su kao mjere ishoda sigurnosti lijeka.

### Incidencija potpuno uklonjenog eshara u ispitivanju DETECT

	NexoBrid (ER/N)	Gel nosač (ER/N)	P-vrijednost
Incidencija potpuno uklonjenog eshara	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p < 0,0001

ER = uklonjeni eshar (engl. *eschar removal*)

U usporedbi sa SOC-om, ovaj lijek je rezultirao značajnim smanjenjima u incidenciji kirurški uklonjenog eshara (tangencijalna/manja/avulzijska/Versajet i/ili dermabrazijska ekscizija), vrijeme do potpuno uklonjenog eshara i stvarni gubitak krvi povezan s uklanjanjem eshara kao što je prikazano u nastavku. Slična djelotvornost u uklanjanju eshara primijećena je u starijoj populaciji.

### Incidencija kirurške ekscizije eshara, vrijeme do potpuno uklonjenog eshara i gubitak krvi u ispitivanju DETECT

	NexoBrid (N=75)	Standardna skrb (N=75)	P-vrijednost
Incidencija kirurške ekscizije (broj ispitanika)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Medijan vremena do potpuno uklonjenog eshara	1,0 dana	3,8 dana	p < 0,0001
Gubitak krvi povezan s uklanjanjem eshara	14,2 $\pm$ 512,4 ml	814,5 $\pm$ 1020,3 ml	p < 0,0001

<sup>a</sup> Stvarni gubitak krvi izračunat korištenjem metode opisane u McCullough 2004:

$$ABL = \frac{EBV * (Hb_{prije} - Hb_{nakon})}{(Hb_{prije} + Hb_{nakon})/2} + V_{WB} + \frac{5}{3}V_{PC}$$

EBV= procijenjen volumen krvi (engl. *estimated blood volume*) je pretpostavljen da iznosi 70 cm<sup>3</sup>/kg\*tjelesne težine (kg); (Hb<sub>prije</sub>- Hb<sub>poslije</sub>) = promjena u Hb tijekom postupka uklanjanja eshara; V<sub>WB</sub>= volumem [ml] pune krvi transfundirane tijekom postupka uklanjanja eshara; V<sub>PC</sub>= volumem [ml] koncentrata eritrocita transfundiranih tijekom postupka uklanjanja eshara.

### Dugoročni podaci (12 i 24 mjeseca nakon zatvaranja rane)

Faza 3 ispitivanja (DETECT) uključivala je dugoročno praćenje radi ocjene kozmetike i funkcije na kontrolnom pregledu nakon 12 i 24 mjeseca. Ocjena ožiljka primjenom Modificirane vancouverске skale ožiljaka (MVSS) u 12. mjesecu praćenja dokazala je usporedive ishode između skupina liječenih lijekom NexoBrid, SOC-om i gelom nosačem, uz srednje vrijednosti od 3,70, 5,08 odnosno 5,63.

Srednje vrijednosti rezultata MVSS u 24. mjesecu iznosile su 3,04, 3,30 odnosno 2,93. Statističke analize pokazale su neinferiornost (prethodno definirana NI margina od 1,9 bodova) za liječenje ovim lijekom u odnosu na SOC te da liječenje lijekom NexoBrid nema klinički značajan štetan učinak na kozmetski izgled i funkciju ožiljaka od opekline u usporedbi s liječenjem SOC-om 24 mjeseca nakon zatvaranja rane.

Mjerenja funkcionalnosti i kvalitete života (engl. *quality of life*, QOL) u 12. i 24. mjesecu praćenja bila su slična između svih liječenih skupina. Srednje vrijednosti rezultata na funkcionalnoj skali donjih ekstremiteta (engl. *Lower Extremity Functional Scale*, LEFS), srednje vrijednosti rezultata QuickDASH upitnika, procjene raspona pokreta (engl. *range of motion*, ROM) i dugoročni QOL, izmjeren na temelju vizualne analogne skale EQ-5D VAS (engl. *visual analogue scale*, VAS) i specifične zdravstvene skale za opekline-kratki upitnik (engl. *Burn Specific Health Scale-Brief*, BSHS-B) bili su slični za sve liječene skupine.

#### Sigurnost za srce

U podispitivanju sigurnosti za srce, mjerenja EKG-a u do 150 bolesnika služila su za procjenu potencijalnih učinaka ovog lijeka na parametre EKG-a. Ispitivanje nije pokazalo jasan učinak lijeka na srčanu frekvenciju, interval PR, trajanje QRS-a (depolarizacija srca) i repolarizaciju srca (QTc). Nije bilo novih klinički značajnih morfoloških promjena EKG-a koje bi ukazale na signal koji zahtjeva pozornost.

#### *Ispitivanje MW2004-02-11 (faza 3)*

To je bilo randomizirano, multicentrično, multinacionalno otvoreno potvrdno ispitivanje faze 3 koje je ocijenjivalo ovaj lijek u usporedbi sa SOC-om 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. Srednja vrijednost za liječeno područje ciljane rane (TW) s obzirom na zahvaćenost cjelokupne površine tijela (%TBSA) iznosila je  $5,1 \pm 3,5$  za ovaj lijek i  $5,2 \pm 3,4$  za SOC.

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 ovim lijekom 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 opekliniskih 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.

Mjera sekundarnog kompozitnog ishoda može se procijeniti samo kod dubokih opekliniskih 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
<b>Duboke opekline djelomične debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)</b>			

Broj rana	106	88	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	15,1%	62,5%	<0,0001
% površine rane obrađen ekscizijom ili dermoabrazijom <sup>1</sup> (srednja vrijednost ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Duboke opekline djelomične debljine kože pokrivene presatkom vlastite kože*</b>			
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
<b>Duboke opekline djelomične i/ili pune debljine kože koje zahtijevaju eksciziju/dermoabraziju (kiruršku obradu)</b>			
Broj rana	163	170	
% rana koje zahtijevaju kiruršku obradu	24,5%	70,0%	<0,0001
% površine rane obrađeno ekscizijom ili dermoabrazijom <sup>1</sup> (srednja vrijednost ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>Vrijeme do potpunog zatvaranja rane (vrijeme od informiranog pristanka**)</b>			
Broj bolesnika <sup>2</sup>	70	78	
Dani do zatvaranja posljednje rane (srednja vrijednost ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Vrijeme do uspješnog odstranjenja eshara</b>			
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	

<sup>1</sup> Mjereno na prvoj obradi ako je bilo više od jedne kirurške obrade.

<sup>2</sup> 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

### Dugoročni podaci

Multicentrično, neintervencijsko, jednostruko slijepo (za ocjenjivača) ispitivanje (MW2012-01-02) ocijenilo je dugoročno stvaranje ožiljka i kvalitetu života u odraslih i djece koji su sudjelovali u ispitivanju MW2004-11-02.

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 89 ispitanika uključujući 72 odrasla (>18) i 17 pedijatrijskih ispitanika. Usporedba početnih karakteristika između ispitanika uključenih u MW2012-01-02 i ispitanika koji nisu bili uključeni ukazala je da je uključena populacija reprezentativna za populaciju ispitivanja MW2004-11-02.

Ocjena ožiljka nakon 2-5 godina primjenom MVSS-a dokazala je usporedive ishode između ispitivanih skupina pri čemu je srednja vrijednost ukupnog rezultata iznosila 3,12 za ovaj lijek i 3,38 za SOC (p=0,88).

QOL je bio ocijenjen u odraslih pomoću upitnika SF-36. Srednje vrijednosti rezultata za različite parametre bile su slične u skupini liječenoj ovim lijekom u usporedbi sa skupinom SOC. Ukupni rezultat za fizičku komponentu (51,1 odnosno 51,3) i ukupni rezultat za mentalnu komponentu (51,8 naspram 49,1) bili su usporedivi između skupina liječenih ovim lijekom i prema SOC-u.

### *Pedijatrijska populacija*

Podaci o djelotvornosti dobiveni iz ispitivanja MW2004-11-02 iz analiza podskupina za djecu i adoescence sažeti su u nastavku. Dostupni podaci su ograničeni te ovaj lijek ne treba koristiti u bolesnika mlađih od 18 godina.

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

<sup>1</sup> Mjereno na prvoj obradi ako je bilo više od jedne kirurške obrade.

<sup>2</sup> 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 ovog lijeka u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju opekline vanjske površine tijela (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### *Objedinjena ispitivanja faze 3 (ispitivanja MW2010-03-02 and MW2004-02-11)*

#### Analiza podataka o zatvaranju rane

U ispitivanju DETECT (MW2010-03-02), izmjereno srednje vrijeme potrebno za zatvaranje rane bilo je 29,35 dana [SD 19,33] i 27,77 dana [SD 19,83] za skupinu liječenu ovim lijekom odnosno SOC-om (procijenjeni medijan vremena: 27 dana za NexoBrid naspram 28 dana za SOC. Ustanovljena je

neinferiornost = (margina neinferiornosti od 7 dana) za skupinu liječenu NexoBridom u usporedbi sa skupinom SOC ( $p=0,0003$ ).

Rezultati iz objedinjenih podataka o zatvaranju rane iz oba ispitivanja faze 3 poduprla su neinferiornost za ovaj lijek u usporedbi sa SOC na temelju margine neinferiornosti od 7 dana. Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja DETECT i ispitivanja MW2004-02-11 vrijeme do potpunog zatvaranja rane bilo je neznatno duže u skupini liječenoj ovim lijekom nego u skupini SOC kada je ono određeno na temelju stvarnih podataka (srednja vrijednost 31,7 dana za lijek naspram 29,8 dana za SOC) ili kada je procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom (medijan 30,0 dana naspram 25,0 dana). Razlika u vremenu potrebnom za potpuno zatvaranja rane između skupine liječene ovim lijekom i SOC skupine iznosila je manje od 7 dana u korist SOC-a ( $p$  za neinferiornost=0,0006).

### *Ozbiljni štetni događaji*

Objedinjena analiza ispitivanja faze 3 (ispitivanja MW2010-03-02 i MW2004-02-11) pokazala je da su postoci bolesnika u kojih su se javili ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja bili slični (<2% razlike) u skupinama liječenim ovim lijekom (8,5%; 15/177) i SOC-om (6,7%; 10/149). Ozbiljni štetni događaji najčešće su bili prijavljeni za klasifikaciju organskih sustava Infekcije i infestacije kako za skupinu liječenu ovim lijekom (2,8%), tako i za skupinu SOC (2,7%). Samo 2 događaja javila su se u više od 1 bolesnika (sepsa se javila u 3 bolesnika u skupini liječenoj ovim lijekom i 1 bolesnika u skupini SOC, bakterijska infekcija rane javila se u 2 bolesnika u skupini liječenoj ovim lijekom i infekcija rane se javila u jednog bolesnika u skupini SOC).

Štetni događaji (ozbiljni i oni koji nisu bili ozbiljni) povezani sa sepsom i bakteremijom bili su prijavljeni sa sličnom stopom incidencije u skupinama liječenim ovim lijekom i SOC-om: 2,8% u skupini liječenoj ovim lijekom i 2% u skupini SOC.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Eksploracijske farmakokinetičke analize bile su provedene primjenom iste bioanalitičke metode u podskupini bolesnika liječenih NexoBridom koji su sudjelovali u ispitivanju MW2008-09-03 i ispitivanju MW2010-03-02 (DETECT). Analize su bile provedene na koncentraciji NexoBrida u serumu naspram vremenskih podataka i broja primjene lijeka.

Nakon topikalne primjene ovog lijeka, kod svih bolesnika uočeni su dokazi o sistemskoj izloženosti u serumu. Općenito, čini se da se NexoBrid brzo apsorbira, uz medijan vrijednosti  $T_{max}$  od 4,0 sati (trajanje primjene tijekom liječenja). Izloženost NexoBridu opažena je mjerljivim koncentracijama u serumu tijekom 48 sati nakon primjene doze. Kada su se te koncentracije procjenjivale nakon 72 sata, u većine bolesnik ih nije bilo.

Rezultati izloženosti iz ispitivanja MW2008-09-03 i MW2010-03-02 navedeni su tablici u nastavku. Vrijednosti nakon više od 4 sata nisu izmjerene kod svih bolesnika, te kao takve vrijednosti  $AUC_{last}$  za neke bolesnike pokrivaju samo izloženost za 4 sata naspram izloženosti za 48 sati za druge bolesnike. U oba farmakokinetička ispitivanja postojala je statistički značajna korelacija između serumskih vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-4}$  naspram doze ili % cjelokupne površine tijela, ukazujući na povećanje izloženosti ovisno o dozi/liječenoj površini. Dubina rane liječene ovim lijekom imala je neznatan učinak na sistemsku izloženost.

### **Sažetak farmakokinetičkih parametara\* izmjerenih u svih bolesnika iz ispitivanja MW2008-09-03 i MW2010-03-02**

Oznaka ispitivanja	N	$T_{max}$ medijan (raspon) (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{max}/doza$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/doza$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{last}$ (h*ng/ml)	$AUC_{last}/doza$ (h*ng/ml/g)
<b>Ispitivanje MW2008-09-03</b>								
	13	4,0 (0,50 – 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 <sup>a</sup>	103±48,8 <sup>a</sup>	2760±2870	149±147



Oznaka ispitivanja	N	T <sub>max</sub> medijan (raspon) (h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> /doza (ng/ml/g)	AUC <sub>0-4</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>0-4</sub> /doza (h*ng/ml/g)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>last</sub> /doza (h*ng/ml/g)
Ispitivanje MW2008-09-03								
Ispitivanje MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (min=30,7) (maks=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

\*Vrijednosti su prijavljene kao srednja vrijednost ± SD, uz izuzetak za T<sub>max</sub>, koji je prijavljen kao medijan (min-maks).

AUC<sub>last</sub> = površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*) do posljednje vremenske točke koja se mogla mjeriti, AUC<sub>0-4</sub> = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od 0 do 4h, C<sub>max</sub> = maksimalna opažena koncentracija, T<sub>max</sub> = vrijeme u kojem je opažena maksimalna koncentracija

### Distribucija

Prema podacima u literaturi približno se 50% bromelaina u plazmi veže za ljudske antiproteinaze α<sub>2</sub>-makroglobulin i α<sub>1</sub>-antikimotripsin u plazmi.

### Eliminacija

Srednje vrijednosti poluvijeka eliminacije bile su u rasponu od 12 do 17 sati što podupire smanjenu prisutnost lijeka u serumu 72 sata nakon liječenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički parametri i opseg apsorpcije u djece nisu ispitani.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ovaj lijek nije prouzročio značajnu nadraženost 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 lijeka 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<sub>max</sub>). Budući da su roditeljske životinje slabo podnosile ovaj lijek, 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

amonijev sulfat

acetatna kiselina

## Gel

karbomer 980  
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
natrijev hidroksid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **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. Prilikom miješanja praška ovog lijeka s gelom nužno je odgovarajuće rukovanje, uključujući nošenje rukavica i zaštitne odjeće te zaštitnih naočala i kirurške maske (vidjeti dio 4.4). Prašak se ne smije udisati, vidjeti također dio 4.2.

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, ovaj se lijek mora isprati s kože vodom.

#### Priprema gela (miješanje praška s gelom)

- Prašak 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 odvaja 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 svjetlo bež do svjetlo 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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Njemačka  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

## **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: 12.08.2022.

## **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 LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **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

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
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 LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dogovoriti 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 opeklinae 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

**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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Njemačka  
e-mail: info@mediwound.com

**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 nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

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

NexoBrid 2 g prašak 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: acetatna kiselina, amonijev sulfat.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za gel  
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 ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**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**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Njemačka  
e-mail: info@mediwound.com

**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**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**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 ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**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  
SN  
NN



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

NexoBrid 5 g prašak 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: acetatna kiselina, amonijev sulfat.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za gel  
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 ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**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**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**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 SADRŽAJ**gel  
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 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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Njemačka  
e-mail: info@mediwound.com

**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**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **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.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### 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 dijabetes,
- ako imate aktivni peptički ulkus u želucu,
- ako imate krvožilnu bolest (s vaskularnom okluzijom),
- ako imate implantate ili elektrostimulator srca ili vaskularni šant (premosnicu),
- ako imate problema s krvarenjem ili ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi,
- ako su Vaša rana ili Vaše rane došle u kontakt s kemikalijama ili drugih opasnim tvarima,

- 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 akoimate lijekove koji smanjuju sposobnost krvi da stvara ugruške (lijekove za tzv. razrjeđivanje krvi) ili 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 opeklinaska rana će se čim prije pokriti privremenim ili trajnim presatkom kože ili povojima.

NexoBrid se ne smije koristiti kod kemijskih opekline, opekline uzrokovanih električnom energijom, opekline stopala u bolesnika s dijabetesom i bolesnika s okluzivnom vaskularnom bolešću, u 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 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.
- srebro sulfadiazin ili povidon jodid na mjestu rane mogu smanjiti djelotvornost ovog lijeka.

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.

2 g praška NexoBrid pomiješanih u 20 g gela nanosi se u sloju debljine 1,5 do 3 milimetara na površinu opekline od 1 % tjelesne površine odraslog bolesnika.

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% 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 i prije njegova uklanjanja.
- 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, boca s gelom i pripremljeni umiješani gel namijenjeni su samo za jednokratnu primjenu.



### **Ako primijenite previše NexoBrida**

Ako se nanese previše gela NexoBrid na opeklinску 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** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica

**Česte** (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 opeklina
- komplikacije rane uključuju: otvaranje rane, sušenje rane i pucanje te nepravilno cijeljenje presadaka kože
- alergijske reakcije koje nisu ozbiljne, poput osipa
- ubrzani otkucaji srca.

**Nepoznata učestalost** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- ozbiljne alergijske reakcije uključujući anafilaksu

### **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: jedna bočica sadrži 2 g, što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja.
- Ostali sastojci su:
  - o prašak: amonijev sulfat i acetatna kiselina
  - o gel: karbomer 980, natrijev hidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

### Kako NexoBrid izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj se lijek 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

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

### Proizvođač

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

### Ova uputa je zadnji puta revidirana u

### 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.

- Enzimski debridman je bolan postupak i zahtijeva odgovarajuću analgeziju i/ili anesteziju. 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 smanjiti 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. Nužno je nošenje rukovica i zaštitne odjeće te zaštitnih naočala i kirurške maske.
- 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*

- Područje koje će se liječiti potrebno je navlažiti tako da se sterilnom fiziološkom otopinom poprskaju područje omeđeno adhezivnom barijerom od masti.
- 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 osigurati 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*

- Uklanjanje NexoBrida je bolan postupak i zahtijeva odgovarajuću analgeziju i/ili anesteziju. Najmanje 15 minuta prije nanošenja 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. Prilikom miješanja NexoBrid praška s gelom nužno je odgovarajuće rukovanje, uključujući nošenje rukavica i zaštitne odjeće te zaštitnih naočala i kirurške maske. Prašak se ne smije udisati.

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.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**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
6. 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 dijabetes,
- ako imate aktivni peptički ulkus u želucu,
- ako imate krvožilnu bolest (s vaskularnom okluzijom),
- ako imate implantate ili elektrostimulator srca ili vaskularni šant (premosnicu),
- ako imate problema s krvarenjem ili ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi,
- ako su Vaša rana ili Vaše rane došle u kontakt s kemikalijama ili drugih opasnim tvarima,

- 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 primete lijekove koji smanjuju sposobnost krvi da stvara ugruške (lijekove za tzv. razrjeđivanje krvi) ili 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 opeklinna rana će se čim prije pokriti privremenim ili trajnim presatkom kože ili povojima.

NexoBrid se ne smije koristiti kod kemijskih opekline, opekline uzrokovanih električnom energijom, opekline stopala u bolesnika s dijabetesom i bolesnika s okluzivnom vaskularnom bolešću, u 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 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.
- srebro sulfadiazin ili povidon jodid na mjestu rane mogu smanjiti djelotvornost ovog lijeka.

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.

5 g praška NexoBrid pomiješanih u 50 g gela nanosi se u sloju debljine 1,5 do 3 milimetara na površinu opekline od 2,5 % tjelesne površine odraslog bolesnika.

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% 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 i prije njegova uklanjanja.
- 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, boca s gelom i pripremljeni gel namijenjeni su samo za jednokratnu primjenu.

#### **Ako primijenite previše NexoBrida**

Ako se nanese previše gela NexoBrid na opeklinu 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** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica

**Česte** (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 presadaka kože
- alergijske reakcije koje nisu ozbiljne, poput osipa
- ubrzani otkucaji srca.

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- ozbiljne alergijske reakcije uključujući anafilaksu

#### **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: jedna bočica sadrži 5 g, što odgovara 0,09 g/g koncentrata proteolitičkih enzima obogaćenih bromelainom nakon miješanja.
- Ostali sastojci su:
  - o prašak: amonijev sulfat i acetatna kiselina,
  - o gel: 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

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

### Proizvođač

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

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

### Ova uputa je zadnji puta revidirana u

### 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.
- Enzimski debridman je bolan postupak i zahtijeva odgovarajuću analgeziju i/ili anesteziju. 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 smanjiti 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. Nužno je nošenje rukovica i zaštitne odjeće te zaštitnih naočala i kirurške maske.
- 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*

- Područje će se liječiti potrebno je navlažiti tako da se sterilnom fiziološkom otopinom popraska područje omeđeno adhezivnom barijerom od masti.
- 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 osigurati 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*

- Uklanjanje NexoBrida je bolan postupak i zahtijeva odgovarajuću analgeziju i/ili anesteziju. Najmanje 15 minuta prije nanošenja 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 samo 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. Prilikom miješanja NexoBrid praška s gelom nužno je odgovarajuće rukovanje, uključujući nošenje rukavica i zaštitne odjeće te zaštitnih naočala i kirurške maske. Prašak se ne smije udisati.

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.