

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Episalvan gel

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g gela sadrži: 100 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt, rafiniran) iz brezove kore iz *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh., kao i hibrida obiju vrsta (istovjetno 0,5 - 1,0 g brezove kore), što odgovara 72-88 mg betulina.

Otapalo za ekstrakciju: n-heptan

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.

Bezbojan do blago žućkast, opalescentan.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože u odraslih. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za vrstu ispitivanih rana.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Gel je potrebno nanijeti na površinu rane u sloju od oko 1 mm i prekriti sterilnom kompresom. Gel je potrebno ponovno nanijeti pri svakoj promjeni komprese, sve dok rana ne zacijeli, tijekom razdoblja od maksimalno 4 tjedna (vidjeti dio 4.4 „Veličina rane“ i „Trajanje uporabe“).

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega ili jetre*

Nisu provedena službena ispitivanja s lijekom Episalvan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu predviđena prilagodba doze ili posebna razmatranja za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, vidjeti dio 5.2.

##### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Episalvan u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za primjenu na koži.

Svježe rane trebaju prestati krvariti prije nanošenja lijeka Episalvan. Ako je potrebno, rane (slučajne rane) treba očistiti u skladu sa standardnim postupkom, uporabom npr. antiseptičke otopine za rane, prije nanošenja lijeka Episalvan.

Episalvan je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Infekcija rane

Episalvan gel je sterilan. Međutim, infekcija rane predstavlja važnu i ozbiljnu komplikaciju koja se može pojaviti tijekom cijeljenja rane. U slučaju infekcije, preporučuje se prekidanje liječenja lijekom Episalvan. Može se zahtijevati dodatno standardno liječenje (vidjeti dio 4.5).

#### Veličina rane

Srednja vrijednost površine rane liječene lijekom Episalvan u kliničkim ispitivanjima rana donorskog mjesta kožnog presatka djelomične debljine iznosila je 40,7 cm<sup>2</sup> (raspon 8 - 300 cm<sup>2</sup>). U ispitivanjima rana izazvanih opeklinama 2.a stupnja, srednja vrijednost površine rane liječena lijekom Episalvan iznosila je 108 cm<sup>2</sup> (raspon 23 - 395 cm<sup>2</sup>).

#### Trajanje uporabe

Nema dostupnih informacija o kliničkoj uporabi lijeka Episalvan duljoj od 4 tjedna.

#### Rane izazvane opeklinama koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože

Potrebna je opetovana kritička procjena dubine opeklina i napretka cijeljenja. Rane za koje se procijeni da ne mogu zacijeliti unutar prihvatljivog vremenskog okvira mogu zahtijevati kirurške mjere (npr. pokrivanje kožnim presadcima djelomične debljine) kako bi se smanjila mogućnost nastanka hipertrofičnog ožiljka.

#### Druge vrste rana

Ne postoje klinička iskustva na temelju uporabe lijeka Episalvan u liječenju kroničnih rana, npr. dijabetičkog stopala, venskih ulkusa nogu ili rana u bolesnika s buloznom epidermolizom.

#### Alergija na polen breze

Episalvan je siguran za primjenu u osoba alergičnih na polen breze, jer Episalvan ne sadrži te alergene.

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

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Budući da je sistemska izloženost lijeku Episalvan nakon primjene na koži zanemariva, ne očekuju se interakcije sa sistemskim liječenjem. Interakcije s topikalnim pripravcima nisu bile ispitivane u kliničkim ispitivanjima. Drugi topikalni preparati ne bi se smjeli upotrebljavati istodobno s lijekom Episalvan, nego naknadno ili na neki drugi način ovisno o kliničkoj potrebi.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja u trudnica.

Ne očekuju se učinci na trudnoću jer je sistemska izloženost lijeku Episalvan zanemariva. Episalvan se može koristiti u trudnoći.

#### Dojenje

Nema dostupnih podataka za procjenu izlučuje li se Episalvan u majčino mlijeko.

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad jer je sistemska izloženost dojilja lijeku Episalvan zanemariva. Episalvan se može primjenjivati tijekom dojenja, osim ako se ne provodi liječenje u području prsišta.

#### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti. Ne očekuju se učinci na ljudsku plodnost jer je sistemska izloženost zanemariva.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Episalvan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće primijećene nuspojave bile su komplikacije rane (u 2,9 % bolesnika), bol kože (2,5 %) i svrbež (1,3 %). Nuspojave su se pojavile samo kao reakcije na mjestu primjene. Nuspojave povezane s komplikacijama rane, kao što su infekcija rane i nekroza rane, predstavljaju komplikacije cijeljenja rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože i mogu biti ozbiljne (vidjeti dio 4.4).

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su u sljedećoj tablici navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i preporučenom izrazu. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redosljedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava određuje se kako slijedi: 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).

**Tablica 1.: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima**

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		Infekcija rane
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Bol kože	Dermatitis
	Svrbež	Pruritički osip
		Purpura
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Komplikacije rane*	

\* Komplikacije rane obuhvaćaju različite oblike lokalnih komplikacija, kao što su komplikacije nakon zahvata, nekroza rane, sekrecija iz rane, usporeno cijeljenje ili upala rane.

Osim toga, u literaturi je zabilježen jedan prikaz slučaja kontaktnog dermatitisa u bolesnika nakon produljene uporabe kozmetičkog proizvoda koji sadrži ekstrakt brezove kore za topikalnu primjenu.

#### 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**

Predoziranje lijekom Episalvan malo je vjerojatno: u bolesnika kod kojih su rane površine >300 cm<sup>2</sup> opetovano liječene Episalvanom nisu otkrivene koncentracije betulina u plazmi.

Ne postoje podaci za ispitivanje učinka slučajnog gutanja lijeka Episalvan.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje rana i ulkusa; ATK oznaka: D03AX13.

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Djelatna tvar ubrzala je ponovnu epitelizaciju kod *in vitro* testa grebanjem rane uporabom ljudskih primarnih keratinocita u dozi od 1 µg/ml te kod svinjskoga *ex vivo* modela cijeljenja rane u dozi od 10 µg/ml. Točan mehanizam djelovanja djelatne tvari na cijeljenje rana u ljudi nije poznat.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Tri ispitivanja faze III provedena su u svrhu procjene djelotvornosti i sigurnosti lijeka Episalvan u liječenju rana koje zahvaćaju djelomičnu debljinu kože: dva ispitivanja u kojima su ispitivane rane donorskog mjesta kožnog presatka djelomične debljine, u kojima je sudjelovalo ukupno 219 bolesnika (populacija koju se namjerava liječiti, engl. *intent to treat (ITT) population*: N=217), i jedno dodatno ispitivanje na 61 bolesniku s ranama izazvanim opeklinama 2.a stupnja (ITT: N = 57). Bolesnici s dubljim ranama izazvanim opeklinama (2.b stupanj) nisu bili uključeni.

219 bolesnika s ranama donorskog mjesta kožnog presatka djelomične debljine bilo je prosječne dobi od 53 godine; srednja vrijednost površine njihove rane donorskog mjesta iznosila je 81,5 cm<sup>2</sup>. U ispitivanju rana izazvanih opeklinama u kojem je sudjelovao 61 bolesnik, srednja vrijednost površine ispitivane rane iznosila je 216 cm<sup>2</sup>; ukupno oštećenje izazvano opeklinama u tih bolesnika bilo je veće te je zahvatilo 5,8 % ukupne površine tijela.

Ispitivanja faze III bila su prospektivna, intraindividualno kontrolirana, randomizirana, multicentrična ispitivanja procjenjivana na slijepo. Ciljno područje rane svakog bolesnika podijeljeno je na dva područja liječenja približno jednake veličine; raspodjela liječenja na dvije polovice rane (distalna naspram proksimalna) određena je randomizacijom (kod ispitivanja opeklina mogle su se upotrijebiti dvije slične rane). Na polovicu područja rane nanesen je Episalvan i kompresa, a na drugu polovicu nanesena je ista vrsta neljepljive komprese u svrhu kontrole u ispitivanjima donorskog mjesta kožnog presatka djelomične debljine. U ispitivanju rana izazvanih opeklinama 2.a

stupnja u svrhu kontrole upotrijebljen je antiseptički gel za rane s oktenidinom i vazelinska gaza. Gel se nanosio pri svakoj promjeni komprese svaka tri do četiri dana sve do potpunog zatvaranja rane najviše do 28 dana u ispitivanjima kožnih presadaka djelomične debljine te svaka dva dana najviše do 21 dan u ispitivanju opeklinama 2.a stupnja. Fotografije rane snimljene su pri svakom posjetu za procjenu na slijepo.

Primarni ishod dvaju ispitivanja kožnih presadaka djelomične debljine bila je intraindividualna razlika u vremenu zatvaranja rane (najmanje 95 % epitelizacije) na temelju procjena fotografija na slijepo. Srednje vrijeme do cijeljenja rane iznosilo je 14 dana. Polovice rana liječenih lijekom Episalvan zacijelile su brže nego polovice rana liječenih standardnim postupcima (prosječno 1,1 dan prema primarnim ishodima,  $p < 0,0001$ , dvostrani upareni t-test).

**Tablica 2.: Pregled rezultata djelotvornosti: intraindividualne razlike u vremenu zatvaranja rane**

Prosječne intraindividualne razlike u vremenu do zatvaranja rane (95 % epitelizacije)	Ispitivanja rana donorskog mjesta kožnog presatka djelomične debljine (objedinjeno)	Ispitivanje rana izazvanih opeklinama 2.a stupnja
	N = 217	N = 57
Procjena fotografija od strane zaslijepljenog promatrača (očitanje na slijepo), prosječna stručna procjena		
primarno očitanje na slijepo / vrlo konzervativan izračun (primarni ishod za ispitivanja kožnih presadaka djelomične debljine)	-1,1 dan (CI: -1,5, -0,7) brže zatvaranje rane s lijekom Episalvan, $p < 0,0001^a$	-1,0 dana (CI: -1,4, -0,6) brže zatvaranje rane s lijekom Episalvan, $p < 0,0001^a$

<sup>a</sup> Na temelju dvostranog uparenog t-testa

Skup podataka za populaciju koju se namjerava liječiti (ITT).

„Primarno” naspram „sekundarno” očitanje na slijepo: kod procjene primarnog očitavanja na slijepo uvedena je stroga provjera kvalitete kako bi se zajamčilo zaslijepivanje promatrača. Stoga je isključen znatan broj fotografija te nije prikazan u primarnom očitavanju na slijepo zbog vidljivih ostataka gela. Sekundarno očitavanje na slijepo provedeno je prikazivanjem svih fotografija zaslijepljenim promatračima.

„Vrlo konzervativan izračun” znači da je prvo opažanje zatvaranja rane uzeto kao vrijeme zatvaranja rane. Razlika u vremenu zatvaranja rane postavljena je na 0 za seriju fotografija ocijenjenih kao „nepogodna za procjenu”. Ako zatvaranje rane nije opaženo u seriji fotografija polovice rane, računalo se da se zatvaranje dogodilo jedan dan nakon posljednje fotografije u seriji.

„Manje konzervativan izračun” razlikuje se od „vrlo konzervativnog izračuna” u jednom aspektu: ako zatvaranje rane nije opaženo u seriji fotografija polovice rane, računalo se da se zatvaranje dogodilo ne jedan dan poslije, nego oko 3 dana poslije (prosječni vremenski interval između promjene komprese u ispitivanjima).

CI: interval pouzdanosti od 95 %; PVPK: prosječno vrijeme do promjene komprese; N: broj bolesnika u skupini za analizu; KPDD kožni presadak djelomične debljine

Primarni ishod ispitivanja rana izazvanih opeklinama 2.a stupnja bio je postotak bolesnika s ranijim cijeljenjem (najmanje 95 % epitelizacije) na temelju procjena fotografija na slijepo. Srednje vrijeme cijeljenja rane iznosilo je 7,3 dana. Od bolesnika s razlikom između liječenja u cijeljenju rane (N = 35), postotak bolesnika kod kojih je došlo do ranijeg cijeljenja (primarni ishod) polovice rane liječene lijekom Episalvan (85,7 % [95 % CI: 69,7 %, 95,2 %]) bio je veći nego postotak bolesnika kod kojih je došlo do ranijeg cijeljenja kontrolne polovice rane liječene standardnim postupcima (14,3 % [95 % CI: 4,8 %, 30,3 %]) ( $p < 0,0001$ , binomialni test).

Na kontrolnim posjetima tri i 12 mjeseci nakon dana operacije ili ozljede izazvane opeklinama, pokazalo se da su liječene polovice rana u većine bolesnika bile jednake s obzirom na pigmentaciju, crvenilo, teksturu i rast dlačica regeneriranog epidermisa. U podskupini bolesnika procjena fotografija na slijepo pokazala je bolje rezultate za

polovice rana liječenih lijekom Episalvan u usporedbi sa standardnim postupcima s obzirom na pigmentaciju, crvenilo i teksturu područja prijašnjih rana.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Episalvan u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje ozljeda kože (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Episalvan gel primjenjuje se topikalno na rane na koži te pokazuje slabu apsorpciju. Na temelju podataka iz triju kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovalo ukupno 280 bolesnika, nanošenje lijeka Episalvan na otvorene rane nije dovelo do razina betulina u plazmi koje su veće od prirodnih temeljnih razina koje primjerice potječu iz nutritivnih izvora.

Budući da u bolesnika nisu pronađeni biološki relevantne razine betulina, nisu provedena daljnja ispitivanja povezana s distribucijom, biotransformacijom i eliminacijom.

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

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne tolerancije i fototoksičnosti. Toksičnost ponovljenih doza i lokalna tolerancija ispitivane su do 4 tjedna. Nisu provedena ispitivanja toksičnosti u trajanju duljem od 4 tjedna. Djelatna tvar nije bila genotoksična u *in vitro* testovima.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Suncokretovo ulje, rafinirano.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

Jednom kada se otvori, lijek treba odmah upotrijebiti i baciti nakon uporabe.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijela savitljiva aluminijska tuba s epoksi-fenolnim premazom u unutrašnjosti i zabrtvljenim krajem. Tube su zatvorene aluminijskom membranom s evidencijom

otvaranja i opremljene bijelim polipropilenskim navojnim zatvaračem. Tuba je zapakirana u kartonsku kutiju.

Veličina pakiranja: 1 tuba s 23,4 g gela.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amryt GmbH  
Streiflingsweg 11  
75223 Niefern-Öschelbronn  
Njemačka  
tel. +49 (0) 7233 9749 – 0  
telefaks +49 (0) 7233 9749 – 210  
E-pošta: info.de@amrytpharma.com

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

EU/1/15/1069/001

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja:

#### **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. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Amryt GmbH  
Streiflingsweg 11  
75223 Niefern-Öschelbronn  
NJEMAČKA

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

**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.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**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).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

**A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA i TUBA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Episalvan gel  
ekstrakt brezove kore

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 g gela sadrži: 100 mg ekstrakta iz brezove kore (kao suhi ekstrakt, rafiniran) iz *Betula pendula* / *Betula pubescens*, što odgovara 72 – 88 mg betulina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćna tvar: suncokretovo ulje, rafinirano.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Gel  
23,4 g

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena na kožu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za jednokratnu uporabu. Baciti nakon uporabe.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA 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 na temperaturi ispod 30 °C.

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

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

Amryt GmbH  
Streiflingsweg 11  
75223 Niefern-Öschelbronn  
Njemačka

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

EU/1/15/1069/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Episalvan gel

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

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

PC  
SN  
NN

Lijek koji više nije odobren

**B. UPUTA O LJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Episalvan gel ekstrakt brezove kore

**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 ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

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

#### 1. Što je Episalvan i za što se koristi

Episalvan gel je biljni lijek koji sadrži suhi ekstrakt iz brezove kore.

Primjenjuje se u odraslih za liječenje rana na koži, koje su nastale primjerice zbog opekline 2.a stupnja ili kirurške transplantacije kožnog presatka. Ne postoje iskustva primjene lijeka Episalvan u liječenju kroničnih rana, npr. dijabetičkog stopala ili venskih vrijedova nogu.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Episalvan

##### Nemojte primjenjivati Episalvan

- ako ste alergični na brezovu koru ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Episalvan.

Episalvan ne sadrži polen breze, pa ga mogu upotrebljavati osobe alergične na polen breze.

Infekcija rane predstavlja ozbiljnu komplikaciju koja se može pojaviti tijekom postupka cijeljenja.

Mogući su znakovi infekcije rane ako iz nje počne istjecati žuta ili zelenkasta tekućina (gnoj) ili ako koža oko rane postane crvena, topla, otečena ili pojačano bolna.

##### Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima u dobi do 18 godina jer nema dovoljno iskustva s primjenom lijeka Episalvan u tih bolesnika.

##### Drugi lijekovi i Episalvan



Ako imate infekciju rane možda će Vam biti potrebno dodatno liječenje.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ustanovila interakcija lijeka Episalvan s drugim lijekovima. Međutim, budući da je količina lijeka Episalvan koja se apsorbira u tijelo iznimno niska, ne očekuje se interakcija lijeka Episalvan s drugim lijekovima.

Nisu dostupni podaci o mogućoj interakciji između lijeka Episalvan i drugih lijekova koji se nanose na kožu. Nemojte nanositi druge pripravke na područje kože s ranom istovremeno s nanošenjem lijeka Episalvan.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka Episalvan na trudnice, ali s obzirom na to da je apsorpcija ovog lijeka u tijelo iznimno niska, rizik za plod je zanemariv. Episalvan se može koristiti u trudnoći.

Nije poznato prelazi li Episalvan u majčino mlijeko, ali s obzirom na to da je apsorpcija ovog lijeka u tijelo minimalna, rizik za dijete je zanemariv. Episalvan se može primjenjivati tijekom dojenja, osim ako se ne provodi terapija u području prsnog koša.

Nije ispitan učinak lijeka Episalvan na plodnost, ali s obzirom na to da je apsorpcija ovog lijeka u tijelo iznimno niska, ne očekuje se da će utjecati na Vašu plodnost.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek ne utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

## **3. Kako primjenjivati Episalvan**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

### Način primjene

- Ako je potrebno, rane treba očistiti uporabom odgovarajuće antiseptičke otopine prije nanošenja lijeka Episalvan
- Episalvan je potrebno nanijeti na površinu rane u sloju od oko 1 mm i prekriti sterilnom kompresom.
- Ponovno nanesite gel pri svakoj promjeni komprese, sve dok rana ne zacijeli.

### Trajanje uporabe

Vaš liječnik ili medicinska sestra reći će Vam koliko dugo biste trebali primjenjivati gel. Episalvan je potrebno primjenjivati dok rana ne zacijeli ili najviše do 4 tjedna. Ne postoje iskustva o dugotrajnoj uporabi lijeka Episalvan dulje od 4 tjedna.

### **Ako primijenite više lijeka Episalvan nego što ste trebali**

Episalvan se nanosi na kožu i njegova apsorpcija u tijelo je minimalna. Stoga je predoziranje vrlo malo vjerojatno, čak i ako se nanosi na velika područja na koži i u duljem vremenskom razdoblju.

### **Ako ste zaboravili primijeniti Episalvan**

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nanesite Episalvan kod sljedeće planirane promjene komprese i nastavite s Vašom uobičajenom rutinom.

### **Ako prestanete primjenjivati Episalvan**

Episalvan je potrebno primjenjivati u skladu sa savjetima svog liječnika ili medicinske sestre. Nemojte ga prestati primjenjivati bez savjetovanja sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom. Ako na rani nema poboljšanja nakon nekog vremena, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

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

## **4. Moguće nuspojave**

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

Odmah obavijestite liječnika ako opazite bilo koju nuspojavu, uključujući i one navedene u nastavku.

Najčešće prijavljivane nuspojave:

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

- komplikacije tijekom cijeljenja rane
- bolna koža
- svrbež

Ostale nuspojave uključuju:

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcija rane
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- iritacija kože (dermatitis)
- osip praćen svrbežom
- osip ljubičaste boje
- bol

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Episalvan**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i tubi iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek namijenjen je isključivo za jednokratnu uporabu i treba ga upotrijebiti odmah nakon otvaranja. Tubu bacite nakon prve uporabe.

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 Episalvan sadrži

Djelatna tvar je suhi ekstrakt iz brezove kore.

1 g gela sadrži: 100 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt, rafiniran) iz brezove kore iz *Betula pendula*, *Betula pubescens*, kao i hibrida obiju vrsta (istovjetno 0,5 – 1,0 g brezove kore), što odgovara 72 - 88 mg betulina.

Otapalo za ekstrakciju: n-heptan.

Drugi je sastojak rafinirano suncokretovo ulje.

### Kako Episalvan izgleda i sadržaj pakiranja

Episalvan je bezbojan do blago žućkast, opalescentan gel.

Episalvan gel zapakiran je u bijele savitljive aluminijske tube. Tube su zatvorene aluminijskom membranom s evidencijom otvaranja i opremljene bijelim polipropilenskim navojnim zatvaračem. Tuba je zapakirana u kartonsku kutiju.

Veličina pakiranja: 1 tuba s 23,4 g gela.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Amryt GmbH

Streiflingsweg 11

75223 Niefern-Öschelbronn

Njemačka

tel. +49 (0) 7233 9749 – 0

telefaks +49 (0) 7233 9749 – 210

E-pošta: info.de@amrytpharma.com

### Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG IV.**  
**RAZLOZI ZA DODATNU OBNOVU**

## Razlozi za dodatnu obnovu

Na temelju podataka koji su postali dostupni nakon davanja prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka Episalvan i dalje pozitivan, ali također smatra i da je njegov sigurnosni profil ograničen zbog sljedećih razloga:

Dostupni podaci o sigurnosti lijeka Episalvan ograničeni su zbog ograničene izloženosti koja je posljedica ograničenog stavljanja u promet ovog lijeka. S datumom zaključavanja baze podataka (engl. *data lock point*, DLP), Episalvan je stavljen u promet samo u jednoj državi članici Europske unije.

Episalvan još nije stavljen u promet ni u jednoj drugoj državi članici EU-a te stoga trenutno nema dostupnih podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Nadalje, nema podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet o primjeni u posebnih populacija jer nisu provedena neintervencijska ispitivanja lijeka Episalvan, uključujući ispitivanje tržišta i registre, nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Stoga, na temelju sigurnosnog profila lijeka Episalvan, CHMP je zaključio da nositelj odobrenja mora podnijeti zahtjev za dodatnom obnovom nakon razdoblja od 5 godina.

Lijek koji više nije odobren