

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NexoBrid 2 g, poudre et gel pour gel

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 2 g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne, ce qui correspond à 0,09 g/g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne après mélange (ou 2 g/22 g de gel).

Les enzymes protéolytiques sont un mélange d'enzymes issues de la tige de l'ananas (*Ananas comosus*).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et gel pour gel

La poudre est blanc écru à brun pâle. Le gel est limpide et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

NexoBrid est indiqué pour le traitement des escarres chez les adultes présentant des brûlures thermiques du second degré et du troisième degré.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être appliqué uniquement par un professionnel de la santé qualifié, dans un centre spécialisé dans le soin des brûlures.

#### Posologie

2 g de poudre dans 20 g de gel sont appliqués sur une zone brûlée de 1 % de la surface corporelle totale (SCT) d'un adulte, avec une épaisseur de la couche de gel de 1,5 à 3 mm.

Le gel ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la SCT (voir également la rubrique 4.4, Coagulopathie).

Il doit rester en contact avec la brûlure pendant une durée de 4 heures. Les informations sur l'utilisation de ce médicament sur des zones où les escarres persistent après la première application sont très limitées.

Une deuxième administration n'est pas recommandée.

#### Populations particulières

##### *Insuffisants rénaux*

Il n'y a pas d'information sur l'utilisation du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Ces patients doivent être étroitement suivis.

### *Insuffisants hépatiques*

Il n'y a pas d'information sur l'utilisation du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Ces patients doivent être étroitement suivis.

### *Patients âgés*

Les données cliniques chez les patients âgés (> 65 ans) sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de ce traitement chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Ce médicament n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### Mode d'administration

Voie cutanée.

Avant utilisation, la poudre doit être mélangée au gel pour donner un gel uniforme. Pour les instructions concernant le mélange, voir rubrique 6.6.

Une fois le mélange effectué, le gel doit être appliqué sur une plaie humide, sans kératine (phlyctènes retirées) et propre.

Chaque flacon, gel ou gel reconstitué, est à usage unique strict.

Avant l'application du gel, les médicaments topiques (tels que la sulfadiazine argentique ou la povidone iodée) appliqués sur le site de la plaie doivent être retirés et la plaie doit être nettoyée car les escarres saturées de médicaments et les résidus de médicaments réduisent l'activité du gel et diminuent son efficacité.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant application, voir rubrique 6.6.

### *Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le produit*

Lorsque la poudre de ce médicament est mélangée avec le gel, une manipulation adaptée, incluant le port de gants et de vêtements de protection ainsi que de lunettes de protection et d'un masque chirurgical, est requise (voir rubrique 4.4). La poudre ne doit pas être inhalée (voir rubrique 6.6).

### *Préparation du patient et de la zone de la plaie*

La surface totale de plaie traitée avec ce médicament ne peut pas dépasser 15 % de la surface corporelle totale (SCT) (voir également la rubrique 4.4, Coagulopathie).

- Le débridement enzymatique est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Une prise en charge en prévention de la douleur doit être mise en place au moins 15 minutes avant l'application de NexoBrid, comme pour un changement important de pansement.
- La plaie doit être soigneusement nettoyée et la couche de kératine superficielle ou les phlyctènes doi(ven)t être retirée(s) de la zone de la plaie ; autrement la kératine empêcherait l'escarre d'être en contact direct avec le gel, ce qui en bloquerait l'action.
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures.
- Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer le gel. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient réduire l'activité de NexoBrid et diminuer son efficacité.
- La zone où se situe l'escarre à retirer doit être entourée par une couche isolante de pommade stérile à base de paraffine en l'appliquant à quelques centimètres de la zone de traitement (à

l'aide d'un tube). La couche de paraffine ne doit pas entrer en contact avec la zone à traiter pour éviter que l'escarre ne soit recouverte, ce qui l'empêcherait d'être en contact direct avec le gel. Pour prévenir une éventuelle irritation de la peau abrasée par contact accidentel avec le gel, et d'éventuels saignements de la zone de la plaie, les zones à risque de la plaie, comme les lacérations ou les incisions d'escharotomie, devraient être protégées grâce à une couche de pommade grasse stérile ou un pansement gras (p. ex. gaze avec pétrolatum).

- La brûlure doit être irriguée par une solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La plaie doit rester humide au cours de l'application.

#### *Application du gel*

- Humidifier la zone à traiter en aspergeant une solution saline stérile sur la zone délimitée par la barrière adhésive de pommade grasse.
- Dans les 15 minutes qui suivent sa préparation, le gel doit être appliqué localement sur la plaie humidifiée, sur une épaisseur de 1,5 à 3 millimètres.
- La plaie doit alors être recouverte par un film occlusif stérile qui adhère à la couche isolante de pommade stérile appliquée selon l'instruction ci-dessus (voir *Préparation du patient et de la zone de la plaie*). Tout le pansement occlusif doit être imprégné de gel, et il faut faire particulièrement attention à ne pas laisser d'air sous ce pansement. Une petite pression sur le pansement occlusif, au niveau de la zone de contact avec la couche isolante de paraffine permettra une bonne adhésion entre le film occlusif et l'isolant, ainsi que le maintien du gel sur la zone de traitement.
- La plaie pansée doit être recouverte par un pansement souple épais et doux, maintenu avec un bandage.
- Le pansement doit rester en place pendant 4 heures.

#### *Retrait du gel*

- Le retrait de ce médicament est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Des analgésiques appropriés doivent être administrés en prévention au moins 15 minutes avant l'application du gel.
- Après 4 heures de traitement par le médicament, le pansement occlusif doit être retiré selon les techniques d'asepsie.
- La couche isolante de paraffine doit être retirée à l'aide d'un instrument stérile à bords ronds (par ex, un abaisse-langue).
- L'escarre dissoute doit être retirée de la plaie en utilisant un instrument stérile à bords ronds.
- La plaie doit tout d'abord être essuyée soigneusement avec une grande gaze ou compresse stérile sèche, puis avec une gaze ou compresse stérile qui a été imprégnée de solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La zone traitée doit être frictionnée jusqu'à voir apparaître une surface rosâtre avec des points hémorragiques ou un tissu blanchâtre. La friction ne retirera pas l'escarre non dissoute qui adhère encore.
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures supplémentaires.

#### *Soins de la brûlure après le débridement*

- La zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de prévenir un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection.
- Avant l'application d'un revêtement cutané permanent ou d'un substitut cutané temporaire sur une zone récemment débridée par des enzymes, un pansement humide (« wet-to-dry ») imprégné doit être appliqué.
- Avant l'application des greffes ou du pansement primaire, la plaie qui a été débridée doit être nettoyée, par exemple par brossage ou grattage, pour permettre au pansement d'adhérer.
- Les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le traitement de débridement. Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des plaies du second degré est effectuée peu de temps après un traitement de débridement (voir rubrique 4.4).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'ananas ou à la papaïne (voir également la rubrique 4.4), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Réactions d'hypersensibilité

Le fait que ce médicament (un produit à base de protéines) puisse provoquer une sensibilisation doit être pris en compte.

Des réactions allergiques graves ont été signalées, dont des réactions anaphylactiques (accompagnées de manifestations comprenant éruptions cutanées, érythème, hypotension, tachycardie) chez des patients ayant subi un traitement de débridement (voir rubrique 4.8). Dans ces cas, le lien de causalité avec ce médicament a été considéré comme possible, mais une éventuelle allergie aux médicaments administrés en concomitance, tels que les analgésiques opioïdes, devra également être envisagée.

Des réactions allergiques à la bromélaïne inhalée ont été rapportées dans la littérature (y compris des réactions anaphylactiques et d'autres réactions immédiates avec des manifestations telles que bronchospasme, angio-œdème, urticaire et réactions muqueuses et gastro-intestinales). Aucun risque lié à l'exposition professionnelle n'a été mis en évidence dans une étude ayant évalué la quantité de particules aéroportées au cours de la préparation du gel NexoBrid.

De plus, une réaction allergique cutanée retardée (chéilite) après exposition dermique à long terme (bain de bouche) ainsi qu'une suspicion de sensibilisation après exposition orale et après exposition professionnelle répétée des voies respiratoires ont été signalées.

Les antécédents d'allergie doivent être établis avant l'administration du médicament (voir rubriques 4.3 et 6.6).

#### Exposition cutanée

En cas d'exposition cutanée, ce médicament doit être rincé avec de l'eau pour réduire le risque de sensibilisation de la peau (voir rubrique 6.6).

#### Réaction croisée

Une allergie croisée entre la bromélaïne et la papaïne, les protéines du latex (syndrome latex-fruits), le venin d'abeille et le pollen d'olivier a été rapportée dans la littérature.

#### Analgésie

Le débridement enzymatique est une procédure douloureuse et doit donc être réalisé uniquement après l'administration d'une analgésie et/ou d'une anesthésie adéquate.

#### Brûlures pour lesquelles l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée

L'utilisation de ce traitement n'est pas recommandée dans les cas suivants :

- brûlures pénétrantes impliquant un dispositif (p. ex. implants, pacemakers et shunts) et/ou des zones vitales (p. ex. artères, yeux) qui sont ou pourraient être exposés pendant le débridement ;
- brûlures chimiques ;
- brûlures infectées par des substances radioactives ou autres substances dangereuses afin d'éviter les réactions imprévisibles avec le produit et le risque accru de dispersion de la substance toxique ;

- brûlures du pied chez les patients diabétiques et les patients présentant une maladie veino-occlusive ;
- brûlures électriques.

#### Brûlures pour lesquelles on ne dispose d'aucune ou de peu d'expérience

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation du médicament sur les brûlures périnéales et génitales.

#### Utilisation chez des patients atteints d'une maladie cardiopulmonaire et pulmonaire

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une maladie cardiopulmonaire et pulmonaire, y compris en cas de brûlure pulmonaire ou de suspicion de brûlure pulmonaire.

#### Brûlures au niveau du visage

Des cas d'utilisation avec succès de ce médicament en cas de brûlures au niveau du visage ont été rapportés dans la littérature. Les chirurgiens spécialistes des brûlures n'ayant aucune expérience de l'utilisation de ce médicament ne doivent pas commencer par l'utiliser sur des brûlures faciales. Chez ces patients, le traitement doit être utilisé avec prudence.

#### Protection oculaire

Le contact direct avec les yeux doit être évité. Les yeux doivent être soigneusement protégés durant le traitement des brûlures faciales à l'aide d'une pommade ophtalmique grasse appliquée sur les yeux et d'une pommade de vaseline agissant comme un protecteur cutané, appliquée autour pour isoler et couvrir les yeux avec un film occlusif.

En cas d'exposition oculaire, rincer les yeux exposés avec une grande quantité d'eau pendant au moins 15 minutes. Un examen ophtalmologique est recommandé avant et après le débridement.

#### Absorption systémique

Un concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne est absorbé par voie systémique à partir des zones de brûlures (voir rubrique 5.2).

Les données pharmacocinétiques sur les patients brûlés sur plus de 15 % de la surface corporelle totale (SCT) sont limitées. Pour des raisons de sécurité (voir également rubrique 4.4, Coagulopathie), ce médicament ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la SCT.

#### Prévention des complications de la plaie

Les principes généraux des soins des brûlures doivent être respectés lors de l'utilisation de ce médicament. Cela signifie notamment bien couvrir la plaie pour protéger le tissu exposé (voir rubrique 4.2).

Au cours des études cliniques, une cicatrisation par épithélialisation spontanée a été tentée sur des plaies présentant des restes visibles de derme. Dans plusieurs cas, une cicatrisation adéquate n'a pas pu être obtenue, imposant le recours ultérieur à une autogreffe et entraînant des retards de cicatrisation qui peuvent être associés à un risque accru de complications des plaies. Par conséquent, les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde qui ne cicatriseront pas spontanément par épithélialisation dans un délai acceptable doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement par NexoBrid (voir rubrique 5.1). Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des brûlures du second degré est effectuée peu de temps après le débridement par NexoBrid (voir rubriques 4.2 et 4.8). Comme en cas de débridement chirurgical de la plaie, la zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de prévenir un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection. Lors de l'application

d'un revêtement cutané permanent (par ex, autogreffe) ou d'un substitut cutané temporaire (par ex, allogreffe) sur une zone récemment débridée par des enzymes, des soins doivent être apportés pour nettoyer la plaie qui a été débridée, par exemple par brosseage ou grattage pour permettre au pansement d'adhérer.

### Coagulopathie

Une réduction de l'agrégation plaquettaire et des taux plasmatiques de fibrinogène et une augmentation modérée du temps de céphaline activé et du temps de Quick ont été signalées dans la littérature comme effets possibles après administration orale de bromélaïne. Les données obtenues *in vitro* et chez l'animal suggèrent que la bromélaïne peut également activer la fibrinolyse. Au cours du développement clinique de ce médicament, il n'y a eu aucun élément indiquant une tendance accrue aux hémorragies, ni aucun saignement au niveau du site de débridement.

Le traitement ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des troubles de la coagulation non contrôlés. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant un traitement anticoagulant ou d'autres médicaments affectant la coagulation, et chez les patients présentant un faible taux de plaquettes et un risque élevé d'hémorragie dû à d'autres causes, telles que les ulcères gastro-duodénaux et les septicémies. Les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuelles anomalies de la coagulation et des signes de saignement.

### Surveillance clinique

Outre le suivi habituel des patients brûlés (par ex, signes vitaux, volémie, bilan hydrique/électrolytique, hémogramme, taux de l'albumine sérique et des enzymes hépatiques), les patients traités avec ce médicament doit être surveillés pour :

- L'augmentation de la température corporelle.
- Les signes de processus infectieux et inflammatoires locaux et systémiques.
- Les situations cliniques qui pourraient être aggravées par la prémédication analgésique (par ex, dilatation de l'estomac, nausées et risque de vomissements soudains, constipation) ou l'antibioprophylaxie (par ex, diarrhée).
- Les signes de réactions allergiques locales ou systémiques.
- Les effets éventuels sur l'hémostase (voir ci-dessus).

### Retrait des médicaments antibactériens topiques avant l'application de NexoBrid

Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer ce médicament. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient réduire l'activité de ce médicament et diminuer son efficacité.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### Médicaments affectant la coagulation

Une réduction de l'agrégation plaquettaire et des taux de fibrinogène plasmatique ainsi qu'une augmentation modérée du temps de céphaline activé et du temps de Quick ont été signalées comme effets possibles après administration orale de bromélaïne. Les données obtenues *in vitro* et chez l'animal suggèrent que la bromélaïne peut également activer la fibrinolyse. Une attention ainsi qu'une surveillance particulières sont par conséquent requises lors de la prescription simultanée de médicaments qui ont un effet sur la coagulation (voir également la rubrique 4.4).

### Substrats du CYP2C8 et du CYP2C9

Lorsqu'il est absorbé, le médicament est un inhibiteur des cytochromes P450 2C8 (CYP2C8) et P450 2C9 (CYP2C9). Ceci doit être pris en compte si ce médicament est utilisé chez des patients qui reçoivent des substrats du CYP2C8 (dont l'amiodarone, l'amodiaquine, la chloroquine, la fluvastatine, le paclitaxel, la pioglitazone, le répaglinide, la rosiglitazone, le sorafénib et le torasémide) et des substrats du CYP2C9 (dont l'ibuprofène, le tolbutamide, le glipizide, le losartan, le célécoxib, la warfarine et la phénytoïne).

#### Médicaments antibactériens topiques

Les médicaments antibactériens topiques (tels que la sulfadiazine argentique ou la povidone iodée) peuvent réduire l'efficacité de ce médicament (voir rubrique 4.4).

#### Fluoro-uracile et vincristine

La bromélaïne peut augmenter l'action du fluoro-uracile et de la vincristine. Ces patients doivent être étroitement suivis afin de dépister une toxicité accrue.

#### IEC

La bromélaïne peut accroître l'effet hypotenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine, provoquant des diminutions de la pression artérielle plus importantes que prévu. La tension artérielle doit être contrôlée chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA.

#### Benzodiazépines, barbituriques, narcotiques et antidépresseurs

La bromélaïne peut accroître la somnolence induite par certains médicaments (par ex, les benzodiazépines, les barbituriques, les narcotiques et les antidépresseurs). Il conviendra de prendre cela en compte pour définir la posologie.

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour pouvoir évaluer correctement la capacité de ce médicament à affecter le développement embryonnaire/fœtal (voir rubrique 5.3).

Puisque l'utilisation sûre du médicament durant la grossesse n'a pas encore été établie, il n'est pas recommandé pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si le concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 4 jours à partir du début de l'application de NexoBrid.

#### Fécondité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de ce médicament sur la fécondité.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

### **4.8 Effets indésirables**



## Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont une pyrexie/hyperthermie transitoire et une douleur locale (incidence de 15,2 % et 4,0 %, respectivement).

## Liste des effets indésirables

Les définitions suivantes s'appliquent à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences des effets indésirables présentés ci-dessous correspondent à l'utilisation de ce médicament pour retirer des escarres à partir de brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond ou du 3<sup>e</sup> degré dans le cadre d'un protocole avec antibioprofylaxie locale, analgésie recommandée et protection de la plaie après l'application du traitement pendant 4 heures avec un pansement occlusif pour maintenir NexoBrid en place sur la blessure.

### *Infections et infestations*

Fréquent : infection de la plaie\*

### *Affections du système immunitaire*

Fréquent : réactions allergiques non graves de type éruption cutanée<sup>a</sup>

Fréquence indéterminée : réactions allergiques graves comprenant des réactions anaphylactiques<sup>a</sup>

### *Affections cardiaques*

Fréquent : tachycardie\*

### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquent : complication de la plaie\*

### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Très fréquent : pyrexie/hyperthermie\*

Fréquent : douleur locale\*

\* Voir « Description des effets indésirables sélectionnés » ci-dessous.

<sup>a</sup> Voir rubrique 4.4.

## Description des effets indésirables sélectionnés

### *Pyrexie/hyperthermie*

Dans les études groupées MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02 au cours desquelles un pansement imprégné d'antibactérien a été appliqué en routine sur la zone à traiter avant et après l'application de ce médicament (voir rubrique 4.2), une pyrexie ou une hyperthermie a été signalée chez 15,2 % des patients traités par ce médicament et chez 11,3 % des patients témoins ayant reçu le traitement de référence (TdR).

Dans les études de phase précoce sans imprégnation antibactérienne (études MW2001-10-03 et MW2002-04-01), la pyrexie ou l'hyperthermie a été signalée chez 35,1 % des patients traités par NexoBrid, contre 8,6 % des patients ayant reçu le TdR.

### *Douleur locale*

Au cours des études groupées MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02, dans lesquelles le protocole de traitement incluait une recommandation d'analgésie préventive en pratique de routine pour les changements importants de pansement chez les patients brûlés (voir rubrique 4.2), une douleur a été signalée chez 4,0 % des patients traités avec ce médicament et chez 3,8 % des patients témoins recevant le TdR.

Au cours des études de phase précoce dans lesquelles l'analgésique a été administré à la demande des patients traités, une douleur a été rapportée chez 23,4 % des patients traités par ce médicament et chez 5,7 % des patients dans le groupe recevant le TdR.

#### *Infection de la plaie*

Dans les études groupées au cours desquelles un pansement imprégné d'antibactérien a été appliqué en routine sur la zone à traiter avant et après l'application du médicament (études MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02), l'incidence de l'infection de la plaie a été de 5,4 % dans le groupe traité par ce médicament et de 8,1 % dans le groupe recevant le traitement de référence.

Dans les études groupées au cours desquelles un pansement imprégné d'antibactérien a été appliqué en routine sur la zone à traiter (études MW2001-10-03 et MW2002-04-01), l'incidence de l'infection de la plaie a été de 7,8 % dans le groupe traité par ce médicament et de 0 % dans le groupe recevant le traitement de référence.

#### *Complications de la plaie*

Les complications de la plaie qui ont été signalées comprennent : aggravation en profondeur de la plaie, assèchement de la plaie, réouverture de la plaie, perte du greffon/échec de la greffe et hématome intradermique local.

Dans les études groupées de phase 2 et 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02) portant sur 300 patients traités par NexoBrid et 195 patients ayant reçu le TdR, les incidences rapportées ont été les suivantes : complication de la plaie chez 3 % des patients traités par NexoBrid et 1,5 % des patients ayant reçu le TdR, perte du greffon cutané/échec de la greffe chez 3 % des patients traités par NexoBrid et 2,5 % des patients ayant reçu le TdR, décomposition de la plaie chez 1 % des patients traités par NexoBrid et 1 % des patients ayant reçu le TdR, hématome intradermique local chez 0,7 % des patients traités par NexoBrid et aucun cas chez les patients ayant reçu le TdR.

#### *Tachycardie*

Dans les études groupées de phase 2 et 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02), 2,7 % des patients ont présenté une tachycardie à un moment proche du traitement par NexoBrid. Les autres causes possibles de tachycardie (par ex., l'état général lié aux brûlures, les procédures provoquant une douleur, de la fièvre et une déshydratation) doivent être prises en considération.

#### Population pédiatrique

Seules des données limitées sont disponibles concernant la sécurité d'emploi dans la population pédiatrique. D'après ces données, il est attendu que le profil de sécurité global chez les enfants âgés de 4 ans et plus et chez les adolescents soit similaire à celui des adultes. L'utilisation de ce médicament n'est pas indiquée chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### **4.9 Surdosage**

Le traitement avec un concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne préparé dans un rapport poudre:gel de 1:5 (0,16 g par g de gel mélangé) chez des patients avec des brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond et (ou) du 3<sup>e</sup> degré dans le cadre d'une étude clinique n'a pas donné de résultats significativement différents en matière de sécurité par rapport au traitement avec un concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne préparé dans un rapport poudre:gel de 1:10 (0,09 g pour 1 g de gel préparé).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations pour le traitement des plaies et ulcères, enzymes protéolytiques ; code ATC : D03BA03.

#### Mécanisme d'action

Le mélange d'enzymes contenu dans ce médicament dissout les escarres de brûlures. Les composants spécifiques à l'origine de cet effet n'ont pas été identifiés. Le composant principal est la bromélaïne issue de la tige d'ananas.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Au cours du développement clinique, un total de 467 patients a été traité avec le concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne.

#### *Étude DETECT (MW2010-03-02) - (phase 3b)*

Cette étude était une étude multicentrique, internationale, avec évaluateur en aveugle, randomisée, contrôlée, comprenant trois groupes et visant à démontrer la supériorité du traitement par ce médicament par rapport au traitement témoin par gel inerte (placebo) et au traitement de référence (TdR), chez des patients adultes hospitalisés présentant des brûlures thermiques au 2<sup>e</sup> et/ou au 3<sup>e</sup> degré sur > 3 % de la SCT et des plaies de brûlures ne couvrant pas plus de 30 % de la SCT au total. Le % moyen de SCT des plaies cibles (PC) était d'environ 6 %.

Des analyses par étapes ont été planifiées : la première analyse a été effectuée à la fin de la phase aiguë (entre l'inclusion et un délai de 3 mois après obtention d'une fermeture complète des plaies chez le dernier patient) et la seconde analyse a été effectuée une fois que le dernier patient avait atteint la visite de suivi à 12 mois.

Au total, 175 patients ont été randomisés (cohorte en intention de traiter) avec un ratio de 3/3/1 ratio (ce médicament/TdR/gel inerte), et 169 patients ont été traités. Les patients du groupe TdR ont été traités par un TdR chirurgical et/ou non chirurgical, à la discrétion des investigateurs. Globalement, les caractéristiques démographiques des patients et les caractéristiques initiales de la plaie étaient comparables dans les différents groupes de l'étude. La fourchette d'âge était de 18 à 75 ans dans le groupe traité par ce médicament, de 18 à 72 ans dans le groupe TdR et de 18 à 70 ans dans le groupe gel inerte. Seize patients âgés de  $\geq 65$  ans (9,1 %) ont été inclus dans l'étude : sept (7) patients (9,3 %) dans le groupe traité par ce médicament, 5 patients (6,7 %) dans le groupe TdR et 4 patients (16 %) dans le groupe gel inerte. L'âge moyen, dans l'ensemble des 3 groupes, était de 41 ans, et 65 %, 79 % et 60 % des patients étaient de sexe masculin dans les groupes traités par ce médicament, le TdR et le gel inerte (placebo), respectivement. La plaie cible (PC) était la zone brûlée à traiter (retrait de l'escarre) par NexoBrid, le TdR ou le gel inerte. Au niveau du patient, le % moyen de SCT des PC était de 6,28 % pour les patients du groupe traité par ce médicament, de 5,91 % dans le groupe TdR et de 6,53 % dans le groupe gel inerte (1,7 PC par patient en moyenne).

Le critère d'évaluation primaire était l'incidence du retrait complet (> 95 %) de l'escarre par comparaison avec le gel inerte. Les critères d'évaluation secondaires incluaient le délai avant retrait complet de l'escarre, la réduction du fardeau chirurgical et la perte de sang liée au débridement par comparaison avec le TdR. Le délai avant fermeture complète de la plaie, l'aspect esthétique à long terme et les mesures fonctionnelles évaluées sur l'échelle MVSS (Modified Vancouver Scar Scale) à l'issue de la période de suivi de 12 mois ont été analysés en tant que critères d'évaluation de la sécurité.

#### **Incidence du retrait complet de l'escarre dans l'étude DETECT**

	<b>NexoBrid (RE/N)</b>	<b>Gel inerte (RE/N)</b>	<b>Valeur de p</b>
Incidence du retrait complet de l'escarre	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

RE = retrait de l'escarre

Par comparaison avec le TdR, ce médicament a conduit à des réductions significatives de l'incidence du retrait chirurgical de l'escarre (excision tangentielle/mineure/par avulsion/Versajet et/ou par dermabrasion), du délai avant retrait complet de l'escarre et de la perte de sang effective liée au retrait de l'escarre, comme montré ci-dessous. Une efficacité similaire du retrait de l'escarre a été observée dans la population âgée.

#### **Incidence de l'excision chirurgicale de l'escarre, délai avant retrait complet de l'escarre et perte de sang dans l'étude DETECT**

	<b>NexoBrid (N = 75)</b>	<b>Traitement de référence (N = 75)</b>	<b>Valeur de p</b>
Incidence de l'excision chirurgicale (nombre de patients)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p < 0,0001
Délai médian avant retrait complet de l'escarre	1,0 jour	3,8 jours	p < 0,0001
Perte de sang liée au retrait de l'escarre <sup>a</sup>	14,2 ± 512,4 mL	814,5 ± 1 020,3 mL	p < 0,0001

<sup>a</sup> Perte de sang effective calculée à l'aide de la méthode décrite dans McCullough 2004 :

$$\text{Perte de sang estimée} = \frac{\text{VSE} * (\text{Hb}_{\text{avant}} - \text{Hb}_{\text{après}})}{(\text{Hb}_{\text{avant}} + \text{Hb}_{\text{après}})/2} + V_{\text{ST}} + \frac{5}{3} V_{\text{CE}}$$

VSE = volume sanguin estimé en supposant un volume de 70 cm<sup>3</sup>/kg\*poids (kg) ; (Hb<sub>avant</sub> - Hb<sub>après</sub>) = modification du taux d'Hb au cours du processus de retrait de l'escarre ; V<sub>ST</sub> = volume [mL] de sang total transfusé au cours du processus de retrait de l'escarre ; V<sub>CE</sub> = volume [mL] de concentré érythrocytaire transfusé au cours du processus de retrait de l'escarre.

#### Données à long terme (12 mois)

L'étude de phase 3 (DETECT) comprenait un suivi à long terme visant à évaluer l'aspect esthétique et l'état fonctionnel. À 12 mois, l'évaluation de la cicatrice à l'aide de l'échelle MVSS (Modified Vancouver Scar Scale) a montré des résultats comparables entre ce médicament, le TdR et le gel inerte, avec des scores moyens de 3,70, 5,08 et 5,63, respectivement. Les analyses statistiques ont indiqué une non-infériorité (marge de NI prédéfinie de 1,9 points) du traitement par ce médicament par comparaison avec le TdR (p < 0,0027).

Les mesures fonctionnelles et les mesures de qualité de vie (QdV) à 12 mois ont été similaires dans les différents groupes de traitement. Les scores moyens sur l'échelle LEFS (Lower Extremity Functional Scale) ont été similaires entre ce médicament et le TdR (et légèrement inférieurs avec le gel inerte). Les scores QuickDASH moyens ont été similaires entre le TdR et le gel inerte, et légèrement inférieurs avec ce médicament. Les résultats des évaluations de l'amplitude de mouvement (AdM) ont été similaires pour ce médicament et le TdR, tandis qu'un pourcentage de patients plus important a présenté des scores d'AdM anormaux dans le groupe traité par le gel inerte. La QdV à long terme, mesurée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA) EQ-5D et de l'échelle BSBS-B (Burn Specific Health Scale-Brief), a été similaire dans les différents groupes de traitement.

#### Sécurité cardiaque

Dans une sous-étude de sécurité cardiaque, les ECG d'un maximum de 150 patients ont été utilisés pour évaluer les effets potentiels de ce médicament sur les paramètres ECG. L'étude n'a mis en évidence aucun effet clair de ce médicament sur le rythme cardiaque, l'intervalle PR, la durée du QRS (dépolariation cardiaque) et la repolarisation cardiaque (QTc). Aucune nouvelle modification morphologique cliniquement pertinente de l'ECG montrant un signal préoccupant n'a été observée.

*Étude MW2004-02-11 (phase 3)*

Il s'agissait d'une étude de validation de phase 3 internationale, multicentrique, en ouvert, randomisée évaluant ce médicament par comparaison avec le TdR chez des patients hospitalisés présentant des brûlures thermiques du 2<sup>nd</sup> degré profond ou du 3<sup>e</sup> degré atteignant 5 à 30 % de la SCT, sans dépasser 30 % de la SCT. La surface moyenne de la PC, en % de la SCT, était de 5,1 ± 3,5 pour ce médicament et de 5,2 ± 3,4 pour le TdR.

Le traitement de référence (TdR) a consisté en une excision chirurgicale primaire et (ou) un débridement non chirurgical à l'aide de médicaments topiques pour induire une macération et une autolyse de l'escarre, en fonction de la pratique standard de chaque site de l'étude.

La fourchette d'âges du groupe traité par ce médicament était comprise entre 4,4 et 55,7 ans. La fourchette d'âges du groupe TdR était comprise entre 5,1 et 55,7 ans.

L'efficacité du retrait des escarres a été évaluée en déterminant le pourcentage de zone de plaie au niveau de laquelle il restait des escarres et qui a nécessité une intervention supplémentaire par excision ou dermabrasion, et le pourcentage de plaies nécessitant un retrait chirurgical.

L'effet sur le moment du retrait de l'escarre a été évalué chez les patients dont les escarres ont pu être retirées avec succès (avec la suppression d'au moins 90 % des escarres de toutes les plaies d'un patient donné) en déterminant le délai entre la blessure, ainsi que le consentement éclairé, et le retrait effectif.

Les critères d'évaluation co-primaires pour l'analyse de l'efficacité étaient :

- le pourcentage de plaies du 2<sup>nd</sup> degré nécessitant une excision ou une dermabrasion, et
- le pourcentage de plaies du 2<sup>nd</sup> degré ayant reçu une autogreffe.

Le second critère d'évaluation co-primaire peut seulement être évalué pour les plaies du 2<sup>nd</sup> degré profond sans zones de brûlure au 3<sup>e</sup> degré car ces dernières nécessitent toujours une greffe.

Les données d'efficacité obtenues dans cette étude pour tous les groupes d'âges combinés, ainsi que celles issues de l'analyse du sous-groupe « enfants et adolescents », sont résumées ci-dessous.

	<b>NexoBrid</b>	<b>TdR</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)</b>			
Nombre de plaies	106	88	
% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% de zone de plaie excisée ou dermabrasée <sup>1</sup> (moyenne ± écart-type)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond ayant reçu une autogreffe*</b>			
Nombre de plaies	106	88	
% de plaies ayant reçu une autogreffe	17,9 %	34,1 %	0,0099
% de zone de plaie ayant reçu une autogreffe (moyenne ± écart-type)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond et (ou) du 3<sup>e</sup> degré nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)</b>			
Nombre de plaies	163	170	

% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% de zone de plaie excisée ou dermabrasée <sup>1</sup> (moyenne ± écart-type)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Délai jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (délai à partir du FCE**)</b>			
Nombre de patients <sup>2</sup>	70	78	
Jours jusqu'à la cicatrisation de la dernière plaie (moyenne ± écart-type)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Temps nécessaire pour un retrait réussi des escarres</b>			
Nombre de patients	67	73	
Jours (moyenne ± écart-type) à partir de la blessure	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Jours (moyenne ± écart-type) à partir du consentement	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Patients pour lesquels le succès du retrait des escarres n'a pas rapporté	7	8	

<sup>1</sup> En cas d'interventions chirurgicales multiples, mesuré lors de la première intervention.

<sup>2</sup> Tous les patients randomisés pour qui les données relatives à la cicatrisation complète des plaies étaient disponibles.

\* Ce critère d'évaluation peut seulement être évalué pour les plaies du 2<sup>nd</sup> degré sans zones de brûlure au 3<sup>e</sup> degré car ces dernières nécessitent toujours une greffe.

\*\* Formulaire de consentement éclairé

### *Données à long terme*

Une étude multicentrique, non interventionnelle, avec évaluateur en aveugle (MW2012-01-02) a évalué la formation de la cicatrice à long terme et la qualité de vie des adultes et enfants ayant participé à l'étude MW2004-11-02.

Au total, 89 patients ont été inclus dans l'étude, dont 72 adultes (> 18 ans) et 17 patients pédiatriques. La comparaison des caractéristiques initiales entre les patients inclus dans l'étude MW2012-01-02 et les patients non inclus a montré que la population recrutée était représentative de la population de l'étude MW2004-11-02.

L'évaluation de la cicatrice à 2-5 ans à l'aide de l'échelle MVSS a montré des résultats comparables entre les groupes de l'étude, avec un score global total moyen de 3,12 et 3,38 pour ce médicament et le TdR, respectivement ( $p = 0,88$ ).

La QdV a été évaluée chez les adultes à l'aide du questionnaire SF-36. Les scores moyens, pour les divers paramètres, ont été similaires dans le groupe traité par ce médicament et dans le groupe TdR. Le score global pour la composant physique (51,1 et 51,3, respectivement) et le score global pour la composante mentale (51,8 et 49,1, respectivement) ont été comparables entre les groupes traités par ce médicament et par le TdR.

### *Population pédiatrique*

Les données d'efficacité générées dans l'étude MW2004-11-02 par l'analyse du sous-groupe des enfants et adolescents sont résumées ci-dessous. Les données disponibles sont limitées et ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

	<b>NexoBrid</b>	<b>TdR</b>	<b>Valeur de <i>p</i></b>
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)</b>			
Nombre de plaies	23	22	
% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	21,7 %	68,2 %	0,0017

% de zone de plaie excisée ou dermabrasée <sup>1</sup> (moyenne ± écart-type)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond ayant reçu une autogreffe*</b>			
Nombre de plaies	23	22	
% de plaies ayant reçu une autogreffe	21,7 %	31,8 %	0,4447
% de zone de plaie ayant reçu une autogreffe (moyenne ± écart-type)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond et (ou) du 3<sup>e</sup> degré nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)</b>			
Nombre de plaies	29	41	
% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	20,7 %	78 %	<0,0001
% de zone de plaie excisée ou dermabrasée <sup>1</sup> (moyenne ± écart-type)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
<b>Délai jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (délai à partir du FCE**)</b>			
Nombre de patients <sup>2</sup>	14	15	
Jours jusqu'à la cicatrisation de la dernière plaie (moyenne ± écart-type)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Temps nécessaire pour un retrait réussi des escarres</b>			
Nombre de patients	14	15	
Jours (moyenne ± écart-type) à partir de la blessure	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Jours (moyenne ± écart-type) à partir du consentement	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Patients pour lesquels le succès du retrait des escarres n'a pas rapporté	0	1	

<sup>1</sup> En cas d'interventions chirurgicales multiples, mesuré lors de la première intervention.

<sup>2</sup> Tous les patients randomisés pour qui les données relatives à la cicatrisation complète des plaies étaient disponibles.

\* Ce critère d'évaluation peut seulement être évalué pour les plaies du 2<sup>nd</sup> degré sans zones de brûlure au 3<sup>e</sup> degré car ces dernières nécessitent toujours une greffe.

\*\* Formulaire de consentement éclairé

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ce médicament dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des brûlures de la surface externe du corps (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

*Études groupées de phase 3 (études MW2010-03-02 et MW2004-02-11)*

#### Analyse des données sur la fermeture de la plaie

Dans l'étude DETECT (MW2010-03-02), le délai moyen mesuré avant fermeture complète de la plaie a été respectivement de 29,35 jours [ET : 19,33] et de 27,77 jours [ET : 19,83] dans les groupes traités par ce médicament et par le TdR (délai médian estimé : 27 jours avec ce médicament contre 28 jours avec le TdR). La non-infériorité (marge de non-infériorité de 7 jours) du traitement par NexoBrid par comparaison avec le TdR a été établie ( $p = 0,0003$ ).

Les résultats des données groupées sur la fermeture de la plaie issues des deux études de phase 3 ont corroboré la non-infériorité de ce médicament par rapport au TdR, sur la base d'une marge de non-infériorité de 7 jours. D'après les données groupées issues de l'étude DETECT et de l'étude MW2004-02-11, le délai avant fermeture complète de la plaie a été légèrement plus long dans

le groupe traité par ce médicament que dans le groupe TdR, lorsqu'il était calculé en utilisant les données effectives (moyenne de 31,7 jours pour ce médicament contre 29,8 jours pour le TdR) ou estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier (médiane de 30,0 jours contre 25,0 jours). Le délai avant fermeture complète de la plaie a été prolongé de moins de 7 jours avec ce médicament par rapport au TdR ( $p$  pour la non-infériorité = 0,0006).

### *Événements indésirables graves*

L'analyse groupée des études de phase 3 (études MW2010-03-02 et MW2004-02-11) a montré que le pourcentage de patients ayant présenté des EIAT graves était similaire (différence < 2 %) dans les groupes traités par ce médicament (8,5 % ; 15/177) et par le TdR (6,7 % ; 10/149).

Les EIAT graves signalés le plus fréquemment étaient ceux catégorisés dans la classe de système d'organes « Infections et infestations » dans le groupe traité par ce médicament (2,8 %) comme dans le groupe TdR (2,7 %).

Seuls 2 événements se sont produits chez plus de 1 patient (une septicémie, survenue chez 3 patients du groupe traité par ce médicament et 1 patient du groupe TdR, et une infection bactérienne de la plaie, survenue chez 2 patients du groupe traité par ce médicament et chez un patient du groupe TdR).

Les événements indésirables (graves et non graves) liés à la septicémie et la bactériémie ont été signalés avec un taux d'incidence similaire dans les groupes traités par ce médicament et par le TdR : 2,8 % dans le groupe traité par ce médicament et 2 % dans le groupe TdR.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Des analyses pharmacocinétiques exploratoires ont été réalisées chez un sous groupe de patients traités par NexoBrid ayant participé à l'étude MW2008-09-03 et à l'étude MW2010-03-02 (DETECT), en utilisant la même méthode bio-analytique. Les analyses ont porté sur les données de concentration sérique de NexoBrid en fonction du temps et le nombre d'applications du traitement.

Après l'administration topique de ce médicament, des signes d'exposition sérique systémique ont été observés chez tous les patients. En règle générale, il semble être rapidement absorbé, avec une valeur médiane du  $T_{max}$  de 4,0 heures (durée d'application du traitement). Une exposition à NexoBrid a été observée avec des concentrations sériques quantifiables sur une période de 48 heures après l'administration de la dose. Aucune concentration quantifiable n'a été détectée chez la majorité des patients lors de l'évaluation effectuée après 72 heures.

Les résultats issus des études MW2008-09-03 et MW2010-03-02 concernant l'exposition sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les valeurs n'étaient pas disponibles pour tous les patients au-delà de 4 heures ; par conséquent, les valeurs de l' $ASC_{der}$  ne couvrent que 4 heures d'exposition pour certains patients, contre 48 heures d'exposition pour les autres patients.

Dans les deux études PK, une corrélation statistiquement significative a été observée entre la  $C_{max}$  sérique et l' $ASC_{0-4}$  d'une part et la dose ou le %SCT d'autre part, ce qui suggère une augmentation de l'exposition dépendante de la dose/surface traitée. La profondeur de la plaie traitée par le médicament a eu un impact négligeable sur l'exposition systémique.

### **Résumé des paramètres PK\* mesurés chez l'ensemble des patients des études MW2008-09-03 et MW2010-03-02**

Étude	N	$T_{max}$ Médiane (intervalle) (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{max}/Dose$ (ng/mL/g)	$ASC_{0-4}$ (h*ng/mL)	$ASC_{0-4}/Dose$ (h*ng/mL/g)	$ASC_{der}$ (h*ng/mL)	$ASC_{der}/Dose$ (h*ng/mL/g)
<b>Étude MW2008-09-03</b>								
	1 3	4,0 (0,50 - 4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1 930 ± 648 <sup>a</sup>	103 ± 48,8 <sup>a</sup>	2 760 ± 2 870	149 ± 147



Étude	N	T <sub>max</sub> Médiane (intervalle) (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> /Dose (ng/mL/g)	ASC <sub>0-4</sub> (h*ng/mL)	ASC <sub>0-4</sub> /Dose (h*ng/mL/g)	ASC <sub>der</sub> (h*ng/mL)	ASC <sub>der</sub> /Dose (h*ng/mL/g)
Étude MW2008-09-03								
Étude MW2010-03-02								
	2 1	4,0 (0,50 - 12)	200 ± 184 (Min = 30,7) (Max = 830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

\* Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± ET, sauf le T<sub>max</sub>, qui est exprimé en termes de médiane (Min-Max).

ASC<sub>der</sub> = aire sous la courbe jusqu'à la dernière mesure disponible dans le temps ; ASC<sub>0-4</sub> = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps entre zéro et 4 heures ; C<sub>max</sub> = concentration maximale observée ; T<sub>max</sub> = délai d'obtention de la concentration maximale

### Distribution

D'après une publication, environ 50 % de la bromélaïne plasmatique est liée aux antiprotéinases plasmatiques humaines α<sub>2</sub>-macroglobuline et α<sub>1</sub>-antichymotrypsine.

### Élimination

Les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination ont été comprises entre 12 et 17 heures, ce qui corrobore la présence réduite de ce médicament dans le sérum au bout de 72 heures après le traitement.

### Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques et l'absorption n'ont pas été étudiés chez les enfants.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Ce médicament n'a pas provoqué d'irritation significative lorsqu'il a été appliqué sur une peau intacte de mini-porc, mais il a provoqué des irritations et des douleurs sévères lorsqu'il a été appliqué sur une peau lésée (abrasée).

Une perfusion intraveineuse unique d'une solution préparée à partir de poudre NexoBrid a été bien tolérée chez le mini-porc, à des niveaux de doses allant jusqu'à 12 mg/kg (avec obtention de taux plasmatiques 2,5 fois supérieurs aux taux plasmatiques obtenu chez l'homme après application de la dose clinique recommandée sur 15 % de la surface corporelle totale, SCT), mais des doses plus élevées ont été très toxiques, provoquant une hémorragie dans plusieurs tissus. Des injections intraveineuses répétées de doses allant jusqu'à 12 mg/kg tous les trois jours chez le mini-porc ont été bien tolérées pour les trois premières injections, mais de sévères signes cliniques de toxicité (par exemple des hémorragies dans plusieurs organes) ont été observés à la suite des trois injections suivantes. Ces effets pouvaient encore être observés après une période de récupération de 2 semaines.

Dans les études de développement embryo-fœtal réalisées chez le rat et le lapin, ce médicament administré en intraveineuse n'a montré aucun signe de toxicité directe et indirecte pour l'embryon/le fœtus en développement. Cependant, les niveaux d'exposition maternelle étaient considérablement plus faibles que les niveaux d'exposition maximums rapportés en clinique (10 à 500 fois inférieurs à l'ASC chez l'homme, 3 à 50 fois inférieurs à la C<sub>max</sub> chez l'homme). Puisque ce médicament a été mal toléré par les animaux parents, ces études ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'évaluation des risques chez l'homme. NexoBrid n'a montré aucune activité génotoxique lorsqu'il a été analysé par les études *in vitro* et *in vivo* classiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

### Poudre

Sulfate d'ammonium  
Acide acétique

### Gel

Carbomère 980  
Phosphate disodique anhydre  
Hydroxyde de sodium  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

D'un point de vue microbiologique et comme l'activité enzymatique du produit décroît progressivement après mélange, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement après sa préparation (dans les 15 minutes).

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver en position verticale pour maintenir le gel au fond du flacon, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

2 g de poudre en flacon (verre de type II) fermé par un bouchon en caoutchouc (bromobutyle), et recouvert d'un opercule (aluminium), et 20 g de gel en flacon (verre borosilicate de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc et recouvert d'une capsule à vis (inviolable, en polypropylène).

Boîte de 1 flacon de poudre et un flacon de gel.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Des expositions professionnelles à la bromélaïne conduisant à une sensibilisation ont été signalées. Il se peut que la sensibilisation se soit produite par inhalation de poudre de bromélaïne. Les réactions allergiques à la bromélaïne comprennent des réactions anaphylactiques et d'autres réactions immédiates avec des manifestations telles que bronchospasme, œdème de Quincke, urticaire, et réactions muqueuses et gastro-intestinales. Lors du mélange de la poudre de ce médicament avec le gel, une manipulation appropriée, incluant le port de gants et de vêtements de protection ainsi que de lunettes de protection et d'un masque chirurgical, est requise (voir rubrique 4.4). La poudre ne doit pas être inhalée (voir rubrique 4.2).

L'exposition accidentelle des yeux doit être évitée. En cas d'exposition oculaire, les yeux exposés doivent être rincés à grande eau pendant au moins 15 minutes. En cas d'exposition de la peau, ce médicament doit être rincé avec de l'eau pour être éliminé.

#### Préparation du gel (mélange de la poudre avec le gel)

- La poudre et le gel sont stériles. Une technique d'asepsie doit être utilisée lors du mélange de la poudre et du gel.
- Le flacon de poudre doit être ouvert en détachant l'opercule en aluminium avec précaution et en retirant le bouchon en caoutchouc.
- Lors de l'ouverture du flacon de gel, il faut vérifier que la bague d'inviolabilité se sépare bien du bouchon du flacon. Si la bague d'inviolabilité était déjà détachée du bouchon avant ouverture, le flacon de gel doit être jeté et un autre flacon de gel neuf doit être utilisé.
- La poudre est ensuite versée dans le flacon de gel.
- La poudre et le gel doivent être mélangés avec soin jusqu'à obtention d'un mélange uniforme légèrement écru à légèrement brun. Il faut généralement mélanger la poudre et le gel pendant 1 à 2 minutes.
- Le gel doit être préparé au chevet du patient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Allemagne  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/803/001

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 décembre 2012  
Date du dernier renouvellement : 12 Août 2022

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NexoBrid 5 g, poudre et gel pour gel

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 5 g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne, ce qui correspond à 0,09 g/g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne après mélange (ou 5 g/55 g de gel).

Les enzymes protéolytiques sont un mélange d'enzymes issues de la tige de l'ananas (*Ananas comosus*).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et gel pour gel

La poudre est blanc écru à brun pâle. Le gel est limpide et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

NexoBrid est indiqué pour le traitement des escarres chez les adultes présentant des brûlures thermiques du second degré et du troisième degré.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être appliqué uniquement par un professionnel de la santé qualifié, dans un centre spécialisé dans le soin des brûlures.

#### Posologie

5 g de poudre dans 50 g de gel sont appliqués sur une zone brûlée de 2,5 % de la surface corporelle totale (SCT) d'un adulte, avec une épaisseur de la couche de gel de 1,5 à 3 mm.

Le gel ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la SCT (voir également la rubrique 4.4, Coagulopathie).

Il doit rester en contact avec la brûlure pendant une durée de 4 heures. Les informations sur l'utilisation de ce médicament sur des zones où les escarres persistent après la première application sont très limitées.

Une deuxième administration n'est pas recommandée.

#### Populations particulières

##### *Insuffisants rénaux*

Il n'y a pas d'information sur l'utilisation du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Ces patients doivent être étroitement suivis.

### *Insuffisants hépatiques*

Il n'y a pas d'information sur l'utilisation du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Ces patients doivent être étroitement suivis.

### *Patients âgés*

Les données cliniques chez les patients âgés (> 65 ans) sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de ce traitement chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Ce médicament n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### Mode d'administration

Voie cutanée.

Avant utilisation, la poudre doit être mélangée au gel pour donner un gel uniforme. Pour les instructions concernant le mélange, voir rubrique 6.6.

Une fois le mélange effectué, le gel doit être appliqué sur une plaie humide, sans kératine (phlyctènes retirées) et propre.

Chaque flacon, gel ou gel reconstitué, est à usage unique strict.

Avant l'application du gel, les médicaments topiques (tels que la sulfadiazine argentique ou la povidone iodée) appliqués sur le site de la plaie doivent être retirés et la plaie doit être nettoyée car les escarres saturées de médicaments et les résidus de médicaments réduisent l'activité du gel et diminuent son efficacité.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant application, voir rubrique 6.6.

### *Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le produit*

Lorsque la poudre de ce médicament est mélangée avec le gel, une manipulation adaptée, incluant le port de gants et de vêtements de protection ainsi que de lunettes de protection et d'un masque chirurgical, est requise (voir rubrique 4.4). La poudre ne doit pas être inhalée (voir rubrique 6.6).

### *Préparation du patient et de la zone de la plaie*

La surface totale de plaie traitée avec ce médicament ne peut pas dépasser 15 % de la surface corporelle totale (SCT) (voir également la rubrique 4.4, Coagulopathie).

- Le débridement enzymatique est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Une prise en charge en prévention de la douleur doit être mise en place au moins 15 minutes avant l'application de NexoBrid, comme pour un changement important de pansement.
- La plaie doit être soigneusement nettoyée et la couche de kératine superficielle ou les phlyctènes doi(ven)t être retirée(s) de la zone de la plaie ; autrement la kératine empêcherait l'escarre d'être en contact direct avec le gel, ce qui en bloquerait l'action.
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures.
- Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer le gel. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient réduire l'activité de NexoBrid et diminuer son efficacité.
- La zone où se situe l'escarre à retirer doit être entourée par une couche isolante de pommade stérile à base de paraffine en l'appliquant à quelques centimètres de la zone de traitement (à

l'aide d'un tube). La couche de paraffine ne doit pas entrer en contact avec la zone à traiter pour éviter que l'escarre ne soit recouverte, ce qui l'empêcherait d'être en contact direct avec le gel. Pour prévenir une éventuelle irritation de la peau abrasée par contact accidentel avec le gel, et d'éventuels saignements de la zone de la plaie, les zones à risque de la plaie, comme les lacérations ou les incisions d'escharotomie, devraient être protégées grâce à une couche de pommade grasse stérile ou un pansement gras (p. ex. gaze avec pétrolatum).

- La brûlure doit être irriguée par une solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La plaie doit rester humide au cours de l'application.

#### *Application du gel*

- Humidifier la zone à traiter en aspergeant une solution saline stérile sur la zone délimitée par la barrière adhésive de pommade grasse.
- Dans les 15 minutes qui suivent sa préparation, le gel doit être appliqué localement sur la plaie humidifiée, sur une épaisseur de 1,5 à 3 millimètres.
- La plaie doit alors être recouverte par un film occlusif stérile qui adhère à la couche isolante de pommade stérile appliquée selon l'instruction ci-dessus (voir *Préparation du patient et de la zone de la plaie*). Tout le pansement occlusif doit être imprégné de gel, et il faut faire particulièrement attention à ne pas laisser d'air sous ce pansement. Une petite pression sur le pansement occlusif, au niveau de la zone de contact avec la couche isolante de paraffine permettra une bonne adhésion entre le film occlusif et l'isolant, ainsi que le maintien du gel sur la zone de traitement.
- La plaie pansée doit être recouverte par un pansement souple épais et doux, maintenu avec un bandage.
- Le pansement doit rester en place pendant 4 heures.

#### *Retrait du gel*

- Le retrait de ce médicament est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Des analgésiques appropriés doivent être administrés en prévention au moins 15 minutes avant l'application du gel.
- Après 4 heures de traitement par le médicament, le pansement occlusif doit être retiré selon les techniques d'asepsie.
- La couche isolante de paraffine doit être retirée à l'aide d'un instrument stérile à bords ronds (par ex, un abaisse-langue).
- L'escarre dissoute doit être retirée de la plaie en utilisant un instrument stérile à bords ronds.
- La plaie doit tout d'abord être essuyée soigneusement avec une grande gaze ou compresse stérile sèche, puis avec une gaze ou compresse stérile qui a été imprégnée de solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La zone traitée doit être frictionnée jusqu'à voir apparaître une surface rosâtre avec des points hémorragiques ou un tissu blanchâtre. La friction ne retirera pas l'escarre non dissoute qui adhère encore.
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures supplémentaires.

#### *Soins de la brûlure après le débridement*

- La zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de prévenir un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection.
- Avant l'application d'un revêtement cutané permanent ou d'un substitut cutané temporaire sur une zone récemment débridée par des enzymes, un pansement humide (« wet-to-dry ») imprégné doit être appliqué.
- Avant l'application des greffes ou du pansement primaire, la plaie qui a été débridée doit être nettoyée, par exemple par brossage ou grattage, pour permettre au pansement d'adhérer.
- Les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le traitement débridement. Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des plaies du second degré est effectuée peu de temps après un traitement de débridement (voir rubrique 4.4).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'ananas ou à la papaïne (voir également la rubrique 4.4), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Réactions d'hypersensibilité

Le fait que ce médicament (un produit à base de protéines) puisse provoquer une sensibilisation doit être pris en compte.

Des réactions allergiques graves ont été signalées, dont des réactions anaphylactiques (accompagnées de manifestations comprenant éruptions cutanées, érythème, hypotension, tachycardie) chez des patients ayant subi un traitement de débridement (voir rubrique 4.8). Dans ces cas, le lien de causalité avec ce médicament a été considéré comme possible, mais une éventuelle allergie aux médicaments administrés en concomitance, tels que les analgésiques opioïdes, devra également être envisagée.

Des réactions allergiques à la bromélaïne inhalée ont été rapportées dans la littérature (y compris des réactions anaphylactiques et d'autres réactions immédiates avec des manifestations telles que bronchospasme, angio-œdème, urticaire et réactions muqueuses et gastro-intestinales). Aucun risque lié à l'exposition professionnelle n'a été mis en évidence dans une étude ayant évalué la quantité de particules aéroportées au cours de la préparation du gel NexoBrid.

De plus, une réaction allergique cutanée retardée (chéilite) après exposition dermique à long terme (bain de bouche) ainsi qu'une suspicion de sensibilisation après exposition orale et après exposition professionnelle répétée des voies respiratoires ont été signalées.

Les antécédents d'allergie doivent être établis avant l'administration du médicament (voir rubriques 4.3 et 6.6).

#### Exposition cutanée

En cas d'exposition cutanée, ce médicament doit être rincé avec de l'eau pour réduire le risque de sensibilisation de la peau (voir rubrique 6.6).

#### Réaction croisée

Une allergie croisée entre la bromélaïne et la papaïne, les protéines du latex (syndrome latex-fruits), le venin d'abeille et le pollen d'olivier a été rapportée dans la littérature.

#### Analgésie

Le débridement enzymatique est une procédure douloureuse et doit donc être réalisé uniquement après l'administration d'une analgésie et/ou d'une anesthésie adéquate.

#### Brûlures pour lesquelles l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée

L'utilisation de ce traitement n'est pas recommandée dans les cas suivants :

- brûlures pénétrantes impliquant un dispositif (p. ex. implants, pacemakers et shunts) et/ou des zones vitales (p. ex. artères, yeux) qui sont ou pourraient être exposés pendant le débridement ;
- brûlures chimiques ;
- brûlures infectées par des substances radioactives ou autres substances dangereuses afin d'éviter les réactions imprévisibles avec le produit et le risque accru de dispersion de la substance toxique ;

- brûlures du pied chez les patients diabétiques et les patients présentant une maladie veino-occlusive ;
- brûlures électriques.

#### Brûlures pour lesquelles on ne dispose d'aucune ou de peu d'expérience

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation du médicament sur les brûlures périnéales et génitales.

#### Utilisation chez des patients atteints d'une maladie cardiopulmonaire et pulmonaire

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une maladie cardiopulmonaire et pulmonaire, y compris en cas de brûlure pulmonaire ou de suspicion de brûlure pulmonaire.

#### Brûlures au niveau du visage

Des cas d'utilisation avec succès de ce médicament en cas de brûlures au niveau du visage ont été rapportés dans la littérature. Les chirurgiens spécialistes des brûlures n'ayant aucune expérience de l'utilisation de ce médicament ne doivent pas commencer par l'utiliser sur des brûlures faciales. Chez ces patients, le traitement doit être utilisé avec prudence.

#### Protection oculaire

Le contact direct avec les yeux doit être évité. Les yeux doivent être soigneusement protégés durant le traitement des brûlures faciales à l'aide d'une pommade ophtalmique grasse appliquée sur les yeux et d'une pommade de vaseline agissant comme un protecteur cutané, appliquée autour pour isoler et couvrir les yeux avec un film occlusif.

En cas d'exposition oculaire, rincer les yeux exposés avec une grande quantité d'eau pendant au moins 15 minutes. Un examen ophtalmologique est recommandé avant et après le débridement.

#### Absorption systémique

Un concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne est absorbé par voie systémique à partir des zones de brûlures (voir rubrique 5.2).

Les données pharmacocinétiques sur les patients brûlés sur plus de 15 % de la surface corporelle totale (SCT) sont limitées. Pour des raisons de sécurité (voir également rubrique 4.4, Coagulopathie), ce médicament ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la SCT.

#### Prévention des complications de la plaie

Les principes généraux des soins des brûlures doivent être respectés lors de l'utilisation de ce médicament. Cela signifie notamment bien couvrir la plaie pour protéger le tissu exposé (voir rubrique 4.2).

Au cours des études cliniques, une cicatrisation par épithélialisation spontanée a été tentée sur des plaies présentant des restes visibles de derme. Dans plusieurs cas, une cicatrisation adéquate n'a pas pu être obtenue, imposant le recours ultérieur à une autogreffe et entraînant des retards de cicatrisation qui peuvent être associés à un risque accru de complications des plaies. Par conséquent, les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde qui ne cicatriseront pas spontanément par épithélialisation dans un délai acceptable doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement par NexoBrid (voir rubrique 5.1). Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des brûlures du second degré est effectuée peu de temps après le débridement par NexoBrid (voir rubriques 4.2 et 4.8). Comme en cas de débridement chirurgical de la plaie, la zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de prévenir un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection. Lors de l'application



d'un revêtement cutané permanent (par ex, autogreffe) ou d'un substitut cutané temporaire (par ex, allogreffe) sur une zone récemment débridée par des enzymes, des soins doivent être apportés pour nettoyer la plaie qui a été débridée, par exemple par brossage ou grattage pour permettre au pansement d'adhérer.

### Coagulopathie

Une réduction de l'agrégation plaquettaire et des taux plasmatiques de fibrinogène et une augmentation modérée du temps de céphaline activé et du temps de Quick ont été signalées dans la littérature comme effets possibles après administration orale de bromélaïne. Les données obtenues *in vitro* et chez l'animal suggèrent que la bromélaïne peut également activer la fibrinolyse. Au cours du développement clinique de ce médicament, il n'y a eu aucun élément indiquant une tendance accrue aux hémorragies, ni aucun saignement au niveau du site de débridement.

Le traitement ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des troubles de la coagulation non contrôlés. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant un traitement anticoagulant ou d'autres médicaments affectant la coagulation, et chez les patients présentant un faible taux de plaquettes et un risque élevé d'hémorragie dû à d'autres causes, telles que les ulcères gastro-duodénaux et les septicémies. Les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuelles anomalies de la coagulation et des signes de saignement.

### Surveillance clinique

Outre le suivi habituel des patients brûlés (par ex, signes vitaux, volémie, bilan hydrique/électrolytique, hémogramme, taux de l'albumine sérique et des enzymes hépatiques), les patients traités avec ce médicament doit être surveillés pour :

- L'augmentation de la température corporelle.
- Les signes de processus infectieux et inflammatoires locaux et systémiques.
- Les situations cliniques qui pourraient être aggravées par la prémédication analgésique (par ex, dilatation de l'estomac, nausées et risque de vomissements soudains, constipation) ou l'antibioprophylaxie (par ex, diarrhée).
- Les signes de réactions allergiques locales ou systémiques.
- Les effets éventuels sur l'hémostase (voir ci-dessus).

### Retrait des médicaments antibactériens topiques avant l'application de NexoBrid

Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer ce médicament. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient réduire l'activité de ce médicament et diminuer son efficacité.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### Médicaments affectant la coagulation

Une réduction de l'agrégation plaquettaire et des taux de fibrinogène plasmatique ainsi qu'une augmentation modérée du temps de céphaline activé et du temps de Quick ont été signalées comme effets possibles après administration orale de bromélaïne. Les données obtenues *in vitro* et chez l'animal suggèrent que la bromélaïne peut également activer la fibrinolyse. Une attention ainsi qu'une surveillance particulières sont par conséquent requises lors de la prescription simultanée de médicaments qui ont un effet sur la coagulation (voir également la rubrique 4.4).

### Substrats du CYP2C8 et du CYP2C9

Lorsqu'il est absorbé, le médicament est un inhibiteur des cytochromes P450 2C8 (CYP2C8) et P450 2C9 (CYP2C9). Ceci doit être pris en compte si ce médicament est utilisé chez des patients qui

reçoivent des substrats du CYP2C8 (dont l'amiodarone, l'amodiaquine, la chloroquine, la fluvastatine, le paclitaxel, la pioglitazone, le répaglinide, la rosiglitazone, le sorafénib et le torasémide) et des substrats du CYP2C9 (dont l'ibuprofène, le tolbutamide, le glipizide, le losartan, le célécoxib, la warfarine et la phénytoïne).

#### Médicaments antibactériens topiques

Les médicaments antibactériens topiques (tels que la sulfadiazine argentique ou la povidone iodée) peuvent réduire l'efficacité de ce médicament (voir rubrique 4.4).

#### Fluoro-uracile et vincristine

La bromélaïne peut augmenter l'action du fluoro-uracile et de la vincristine. Ces patients doivent être étroitement suivis afin de dépister une toxicité accrue.

#### IEC

La bromélaïne peut accroître l'effet hypotenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine, provoquant des diminutions de la pression artérielle plus importantes que prévu. La tension artérielle doit être contrôlée chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA.

#### Benzodiazépines, barbituriques, narcotiques et antidépresseurs

La bromélaïne peut accroître la somnolence induite par certains médicaments (par ex, les benzodiazépines, les barbituriques, les narcotiques et les antidépresseurs). Il conviendra de prendre cela en compte pour définir la posologie.

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour pouvoir évaluer correctement la capacité de ce médicament à affecter le développement embryonnaire/fœtal (voir rubrique 5.3).

Puisque l'utilisation sûre du médicament durant la grossesse n'a pas encore été établie, il n'est pas recommandé pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si le concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 4 jours à partir du début de l'application de NexoBrid.

#### Fécondité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de ce médicament sur la fécondité.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont une pyrexie/hyperthermie transitoire et une douleur locale (incidence de 15,2 % et 4,0 %).

### Liste des effets indésirables

Les définitions suivantes s'appliquent à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences des effets indésirables présentés ci-dessous correspondent à l'utilisation de ce médicament pour retirer des escarres à partir de brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond ou du 3<sup>e</sup> degré dans le cadre d'un protocole avec antibioprofylaxie locale, analgésie recommandée et protection de la plaie après l'application du traitement pendant 4 heures avec un pansement occlusif pour maintenir NexoBrid en place sur la blessure.

#### *Infections et infestations*

Fréquent : infection de la plaie\*

#### *Affections du système immunitaire*

Fréquent : réactions allergiques non graves de type éruption cutanée<sup>a</sup>

Fréquence indéterminée : réactions allergiques graves comprenant des réactions anaphylactiques<sup>a</sup>

#### *Affections cardiaques*

Fréquent : tachycardie\*

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquent : complication de la plaie\*

#### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Très fréquent : pyrexie/hyperthermie\*

Fréquent : douleur locale\*

\* Voir « Description des effets indésirables sélectionnés » ci-dessous.

<sup>a</sup> Voir rubrique 4.4.

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Pyrexie/hyperthermie*

Dans les études groupées MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02 au cours desquelles un pansement imprégné d'antibactérien a été appliqué en routine sur la zone à traiter avant et après l'application de ce médicament (voir rubrique 4.2), une pyrexie ou une hyperthermie a été signalée chez 15,2 % des patients traités par ce médicament et chez 11,3 % des patients témoins ayant reçu le traitement de référence (TdR).

Dans les études de phase précoce sans imprégnation antibactérienne (études MW2001-10-03 et MW2002-04-01), la pyrexie ou l'hyperthermie a été signalée chez 35,1 % des patients traités par NexoBrid, contre 8,6 % des patients ayant reçu le TdR.

#### *Douleur locale*

Au cours des études groupées MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02, dans lesquelles le protocole de traitement incluait une recommandation d'analgésie préventive en pratique de routine pour les changements importants de pansement chez les patients brûlés (voir rubrique 4.2), une douleur a été signalée chez 4,0 % des patients traités avec ce médicament et chez 3,8 % des patients témoins recevant le TdR.

Au cours des études de phase précoce dans lesquelles l'analgésique a été administré à la demande des patients traités, une douleur a été rapportée chez 23,4 % des patients traités par ce médicament et chez 5,7 % des patients dans le groupe recevant le TdR.

#### *Infection de la plaie*

Dans les études groupées au cours desquelles un pansement imprégné d'antibactérien a été appliqué en routine sur la zone à traiter avant et après l'application du médicament (études MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02), l'incidence de l'infection de la plaie a été de 5,4 % dans le groupe traité par ce médicament et de 8,1 % dans le groupe recevant le traitement de référence.

Dans les études groupées au cours desquelles un pansement imprégné d'antibactérien a été appliqué en routine sur la zone à traiter (études MW2001-10-03 et MW2002-04-01), l'incidence de l'infection de la plaie a été de 7,8 % dans le groupe traité par ce médicament et de 0 % dans le groupe recevant le traitement de référence.

#### *Complications de la plaie*

Les complications de la plaie qui ont été signalées comprennent : aggravation en profondeur de la plaie, assèchement de la plaie, réouverture de la plaie, perte du greffon/échec de la greffe et hématome intradermique local.

Dans les études groupées de phase 2 et 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02) portant sur 300 patients traités par NexoBrid et 195 patients ayant reçu le TdR, les incidences rapportées ont été les suivantes : complication de la plaie chez 3 % des patients traités par NexoBrid et 1,5 % des patients ayant reçu le TdR, perte du greffon cutané/échec de la greffe chez 3 % des patients traités par NexoBrid et 2,5 % des patients ayant reçu le TdR, décomposition de la plaie chez 1 % des patients traités par NexoBrid et 1 % des patients ayant reçu le TdR, hématome intradermique local chez 0,7 % des patients traités par NexoBrid et aucun cas chez les patients ayant reçu le TdR.

#### *Tachycardie*

Dans les études groupées de phase 2 et 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 et MW2010-03-02), 2,7 % des patients ont présenté une tachycardie à un moment proche du traitement par NexoBrid. Les autres causes possibles de tachycardie (par ex., l'état général lié aux brûlures, les procédures provoquant une douleur, de la fièvre et une déshydratation) doivent être prises en considération.

#### Population pédiatrique

Seules des données limitées sont disponibles concernant la sécurité d'emploi dans la population pédiatrique. D'après ces données, il est attendu que le profil de sécurité global chez les enfants âgés de 4 ans et plus et chez les adolescents soit similaire à celui des adultes. L'utilisation de ce médicament n'est pas indiquée chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### **4.9 Surdosage**

Le traitement avec un concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne préparé dans un rapport poudre:gel de 1:5 (0,16 g par g de gel mélangé) chez des patients avec des brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond et (ou) du 3<sup>e</sup> degré dans le cadre d'une étude clinique n'a pas donné de résultats significativement différents en matière de sécurité par rapport au traitement avec un concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne préparé dans un rapport poudre:gel de 1:10 (0,09 g pour 1 g de gel préparé).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations pour le traitement des plaies et ulcères, enzymes protéolytiques ; code ATC : D03BA03.

#### Mécanisme d'action

Le mélange d'enzymes contenu dans ce médicament dissout les escarres de brûlures. Les composants spécifiques à l'origine de cet effet n'ont pas été identifiés. Le composant principal est la bromélaïne issue de la tige d'ananas.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Au cours du développement clinique, un total de 467 patients a été traité avec le concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne.

#### *Étude DETECT (MW2010-03-02) (phase 3b)*

Cette étude était une étude multicentrique, internationale, avec évaluateur en aveugle, randomisée, contrôlée, comprenant trois groupes et visant à démontrer la supériorité du traitement par ce médicament par rapport au traitement témoin par gel inerte (placebo) et au traitement de référence (TdR), chez des patients adultes hospitalisés présentant des brûlures thermiques au 2<sup>e</sup> et/ou au 3<sup>e</sup> degré sur > 3 % de la SCT et des plaies de brûlures ne couvrant pas plus de 30 % de la SCT au total. Le % moyen de SCT des plaies cibles (PC) était d'environ 6 %.

Des analyses par étapes ont été planifiées : la première analyse a été effectuée à la fin de la phase aiguë (entre l'inclusion et un délai de 3 mois après obtention d'une fermeture complète des plaies chez le dernier patient) et la seconde analyse a été effectuée une fois que le dernier patient avait atteint la visite de suivi à 12 mois.

Au total, 175 patients ont été randomisés (cohorte en intention de traiter) avec un ratio de 3/3/1 ratio (ce médicament/TdR/gel inerte), et 169 patients ont été traités. Les patients du groupe TdR ont été traités par un TdR chirurgical et/ou non chirurgical, à la discrétion des investigateurs. Globalement, les caractéristiques démographiques des patients et les caractéristiques initiales de la plaie étaient comparables dans les différents groupes de l'étude. La fourchette d'âge était de 18 à 75 ans dans le groupe traité par ce médicament, de 18 à 72 ans dans le groupe TdR et de 18 à 70 ans dans le groupe gel inerte. Seize patients âgés de  $\geq 65$  ans (9,1 %) ont été inclus dans l'étude : sept (7) patients (9,3 %) dans le groupe traité par ce médicament, 5 patients (6,7 %) dans le groupe TdR et 4 patients (16 %) dans le groupe gel inerte. L'âge moyen, dans l'ensemble des 3 groupes, était de 41 ans, et 65 %, 79 % et 60 % des patients étaient de sexe masculin dans les groupes traités par ce médicament, le TdR et le gel inerte (placebo), respectivement. La plaie cible (PC) était la zone brûlée à traiter (retrait de l'escarre) par NexoBrid, le TdR ou le gel inerte. Au niveau du patient, le % moyen de SCT des PC était de 6,28 % pour les patients du groupe traité par ce médicament, de 5,91 % dans le groupe TdR et de 6,53 % dans le groupe gel inerte (1,7 PC par patient en moyenne).

Le critère d'évaluation primaire était l'incidence du retrait complet (> 95 %) de l'escarre par comparaison avec le gel inerte. Les critères d'évaluation secondaires incluaient le délai avant retrait complet de l'escarre, la réduction du fardeau chirurgical et la perte de sang liée au débridement par comparaison avec le TdR. Le délai avant fermeture complète de la plaie, l'aspect esthétique à long terme et les mesures fonctionnelles évaluées sur l'échelle MVSS (Modified Vancouver Scar Scale) à l'issue de la période de suivi de 12 mois ont été analysés en tant que critères d'évaluation de la sécurité.

#### **Incidence du retrait complet de l'escarre dans l'étude DETECT**

	<b>NexoBrid (RE/N)</b>	<b>Gel inerte (RE/N)</b>	<b>Valeur de p</b>
Incidence du retrait complet de l'escarre	93,3 % (70/75)	4,0 % (1/25)	p < 0,0001

RE = retrait de l'escarre

Par comparaison avec le TdR, ce médicament a conduit à des réductions significatives de l'incidence du retrait chirurgical de l'escarre (excision tangentielle/mineure/par avulsion/Versajet et/ou par dermabrasion), du délai avant retrait complet de l'escarre et de la perte de sang effective liée au retrait de l'escarre, comme montré ci-dessous. Une efficacité similaire du retrait de l'escarre a été observée dans la population âgée.

#### **Incidence de l'excision chirurgicale de l'escarre, délai avant retrait complet de l'escarre et perte de sang dans l'étude DETECT**

	<b>NexoBrid (N = 75)</b>	<b>Traitement de référence (N = 75)</b>	<b>Valeur de p</b>
Incidence de l'excision chirurgicale (nombre de patients)	4,0 % (3)	72,0 % (54)	p < 0,0001
Délai médian avant retrait complet de l'escarre	1,0 jour	3,8 jours	p < 0,0001
Perte de sang liée au retrait de l'escarre <sup>a</sup>	14,2 ± 512,4 mL	814,5 ± 1 020,3 mL	p < 0,0001

<sup>a</sup> Perte de sang effective calculée à l'aide de la méthode décrite dans McCullough 2004 :

$$\text{Perte de sang estimée} = \frac{\text{VSE} * (\text{Hb}_{\text{avant}} - \text{Hb}_{\text{après}})}{(\text{Hb}_{\text{avant}} + \text{Hb}_{\text{après}})/2} + V_{ST} + \frac{5}{3} V_{CE}$$

VSE = volume sanguin estimé en supposant un volume de 70 cm<sup>3</sup>/kg\*poids (kg) ; (Hb<sub>avant</sub> - Hb<sub>après</sub>) = modification du taux d'Hb au cours du processus de retrait de l'escarre ; V<sub>ST</sub> = volume [mL] de sang total transfusé au cours du processus de retrait de l'escarre ; V<sub>CE</sub> = volume [mL] de concentré érythrocytaire transfusé au cours du processus de retrait de l'escarre.

#### Données à long terme (12 mois)

L'étude de phase 3 (DETECT) comprenait un suivi à long terme visant à évaluer l'aspect esthétique et l'état fonctionnel. À 12 mois, l'évaluation de la cicatrice à l'aide de l'échelle MVSS (Modified Vancouver Scar Scale) a montré des résultats comparables entre ce médicament, le TdR et le gel inerte, avec des scores moyens de 3,70, 5,08 et 5,63, respectivement. Les analyses statistiques ont indiqué une non-infériorité (marge de NI prédéfinie de 1,9 points) du traitement par ce médicament par comparaison avec le TdR (p < 0,0027).

Les mesures fonctionnelles et les mesures de qualité de vie (QdV) à 12 mois ont été similaires dans les différents groupes de traitement. Les scores moyens sur l'échelle LEFS (Lower Extremity Functional Scale) ont été similaires entre ce médicament et le TdR (et légèrement inférieurs avec le gel inerte). Les scores QuickDASH moyens ont été similaires entre le TdR et le gel inerte, et légèrement inférieurs avec ce médicament. Les résultats des évaluations de l'amplitude de mouvement (AdM) ont été similaires pour ce médicament et le TdR, tandis qu'un pourcentage de patients plus important a présenté des scores d'AdM anormaux dans le groupe traité par le gel inerte. La QdV à long terme, mesurée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA) EQ-5D et de l'échelle BSBS-B (Burn Specific Health Scale-Brief), a été similaire dans les différents groupes de traitement.

#### Sécurité cardiaque

Dans une sous-étude de sécurité cardiaque, les ECG d'un maximum de 150 patients ont été utilisés pour évaluer les effets potentiels de ce médicament sur les paramètres ECG. L'étude n'a mis en évidence aucun effet clair de ce médicament sur le rythme cardiaque, l'intervalle PR, la durée du QRS (dépolariation cardiaque) et la repolarisation cardiaque (QTc). Aucune nouvelle modification morphologique cliniquement pertinente de l'ECG montrant un signal préoccupant n'a été observée.

*Étude MW2004-02-11 (phase 3)*

Il s'agissait d'une étude de validation de phase 3 internationale, multicentrique, en ouvert, randomisée évaluant ce médicament par comparaison avec le TdR chez des patients hospitalisés présentant des brûlures thermiques du 2<sup>nd</sup> degré profond ou du 3<sup>e</sup> degré atteignant 5 à 30 % de la SCT, sans dépasser 30 % de la SCT. La surface moyenne de la PC, en % de la SCT, était de 5,1 ± 3,5 pour ce médicament et de 5,2 ± 3,4 pour le TdR.

Le traitement de référence (TdR) a consisté en une excision chirurgicale primaire et (ou) un débridement non chirurgical à l'aide de médicaments topiques pour induire une macération et une autolyse de l'escarre, en fonction de la pratique standard de chaque site de l'étude.

La fourchette d'âges du groupe traité par ce médicament était comprise entre 4,4 et 55,7 ans. La fourchette d'âges du groupe TdR était comprise entre 5,1 et 55,7 ans.

L'efficacité du retrait des escarres a été évaluée en déterminant le pourcentage de zone de plaie au niveau de laquelle il restait des escarres et qui a nécessité une intervention supplémentaire par excision ou dermabrasion, et le pourcentage de plaies nécessitant un retrait chirurgical.

L'effet sur le moment du retrait de l'escarre a été évalué chez les patients dont les escarres ont pu être retirées avec succès (avec la suppression d'au moins 90 % des escarres de toutes les plaies d'un patient donné) en déterminant le délai entre la blessure, ainsi que le consentement éclairé, et le retrait effectif.

Les critères d'évaluation co-primaires pour l'analyse de l'efficacité étaient :

- le pourcentage de plaies du 2<sup>nd</sup> degré nécessitant une excision ou une dermabrasion, et
- le pourcentage de plaies du 2<sup>nd</sup> degré ayant reçu une autogreffe.

Le second critère d'évaluation co-primaire peut seulement être évalué pour les plaies du 2<sup>nd</sup> degré profond sans zones de brûlure au 3<sup>e</sup> degré car ces dernières nécessitent toujours une greffe.

Les données d'efficacité obtenues dans cette étude pour tous les groupes d'âges combinés, ainsi que celles issues de l'analyse du sous-groupe « enfants et adolescents », sont résumées ci-dessous.

	<b>NexoBrid</b>	<b>TdR</b>	<b>Valeur de <i>p</i></b>
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)</b>			
Nombre de plaies	106	88	
% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% de zone de plaie excisée ou dermabrasée <sup>1</sup> (moyenne ± écart-type)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond ayant reçu une autogreffe*</b>			
Nombre de plaies	106	88	
% de plaies ayant reçu une autogreffe	17,9 %	34,1 %	0,0099
% de zone de plaie ayant reçu une autogreffe (moyenne ± écart-type)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond et (ou) du 3<sup>e</sup> degré nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)</b>			
Nombre de plaies	163	170	

% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% de zone de plaie excisée ou dermabrasée <sup>1</sup> (moyenne ± écart-type)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
<b>Délai jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (délai à partir du FCE**)</b>			
Nombre de patients <sup>2</sup>	70	78	
Jours jusqu'à la cicatrisation de la dernière plaie (moyenne ± écart-type)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Temps nécessaire pour un retrait réussi des escarres</b>			
Nombre de patients	67	73	
Jours (moyenne ± écart-type) à partir de la blessure	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Jours (moyenne ± écart-type) à partir du consentement	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Patients pour lesquels le succès du retrait des escarres n'a pas rapporté	7	8	

<sup>1</sup> En cas d'interventions chirurgicales multiples, mesuré lors de la première intervention.

<sup>2</sup> Tous les patients randomisés pour qui les données relatives à la cicatrisation complète des plaies étaient disponibles.

\* Ce critère d'évaluation peut seulement être évalué pour les plaies du 2<sup>nd</sup> degré sans zones de brûlure au 3<sup>e</sup> degré car ces dernières nécessitent toujours une greffe.

\*\* Formulaire de consentement éclairé

#### *Données à long terme*

Une étude multicentrique, non interventionnelle, avec évaluateur en aveugle (MW2012-01-02) a évalué la formation de la cicatrice à long terme et la qualité de vie des adultes et enfants ayant participé à l'étude MW2004-11-02.

Au total, 89 patients ont été inclus dans l'étude, dont 72 adultes (> 18 ans) et 17 patients pédiatriques. La comparaison des caractéristiques initiales entre les patients inclus dans l'étude MW2012-01-02 et les patients non inclus a montré que la population recrutée était représentative de la population de l'étude MW2004-11-02.

L'évaluation de la cicatrice à 2-5 ans à l'aide de l'échelle MVSS a montré des résultats comparables entre les groupes de l'étude, avec un score global total moyen de 3,12 et 3,38 pour ce médicament et le TdR, respectivement ( $p = 0,88$ ).

La QdV a été évaluée chez les adultes à l'aide du questionnaire SF-36. Les scores moyens, pour les divers paramètres, ont été similaires dans le groupe traité par ce médicament et dans le groupe TdR. Le score global pour la composant physique (51,1 et 51,3, respectivement) et le score global pour la composante mentale (51,8 et 49,1, respectivement) ont été comparables entre les groupes traités par ce médicament et par le TdR.

#### *Population pédiatrique*

Les données d'efficacité générées dans l'étude MW2004-11-02 par l'analyse du sous-groupe des enfants et adolescents sont résumées ci-dessous. Les données disponibles sont limitées et ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

	<b>NexoBrid</b>	<b>TdR</b>	<b>Valeur de <i>p</i></b>
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)</b>			
Nombre de plaies	23	22	
% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	21,7 %	68,2 %	0,0017



% de zone de plaie excisée ou dermabrasée <sup>1</sup> (moyenne ± écart-type)	7,3 % ± 15,7 %	64,9 % ± 46,4 %	<0,0001
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond ayant reçu une autogreffe*</b>			
Nombre de plaies	23	22	
% de plaies ayant reçu une autogreffe	21,7 %	31,8 %	0,4447
% de zone de plaie ayant reçu une autogreffe (moyenne ± écart-type)	6,1 % ± 14,7 %	24,5 % ± 40,6 %	0,0754
<b>Brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond et (ou) du 3<sup>e</sup> degré nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)</b>			
Nombre de plaies	29	41	
% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	20,7 %	78 %	<0,0001
% de zone de plaie excisée ou dermabrasée <sup>1</sup> (moyenne ± écart-type)	7,9 % ± 17,6 %	73,3 % ± 41,1 %	<0,0001
<b>Délai jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (délai à partir du FCE**)</b>			
Nombre de patients <sup>2</sup>	14	15	
Jours jusqu'à la cicatrisation de la dernière plaie (moyenne ± écart-type)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Temps nécessaire pour un retrait réussi des escarres</b>			
Nombre de patients	14	15	
Jours (moyenne ± écart-type) à partir de la blessure	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Jours (moyenne ± écart-type) à partir du consentement	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Patients pour lesquels le succès du retrait des escarres n'a pas rapporté	0	1	

<sup>1</sup> En cas d'interventions chirurgicales multiples, mesuré lors de la première intervention.

<sup>2</sup> Tous les patients randomisés pour qui les données relatives à la cicatrisation complète des plaies étaient disponibles.

\* Ce critère d'évaluation peut seulement être évalué pour les plaies du 2<sup>nd</sup> degré sans zones de brûlure au 3<sup>e</sup> degré car ces dernières nécessitent toujours une greffe.

\*\* Formulaire de consentement éclairé

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ce médicament dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des brûlures de la surface externe du corps (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

*Études groupées de phase 3 (études MW2010-03-02 et MW2004-02-11)*

#### Analyse des données sur la fermeture de la plaie

Dans l'étude DETECT (MW2010-03-02), le délai moyen mesuré avant fermeture complète de la plaie a été respectivement de 29,35 jours [ET : 19,33] et de 27,77 jours [ET : 19,83] dans les groupes traités par ce médicament et par le TdR (délai médian estimé : 27 jours avec ce médicament contre 28 jours avec le TdR). La non-infériorité (marge de non-infériorité de 7 jours) du traitement par NexoBrid par comparaison avec le TdR a été établie ( $p = 0,0003$ ).

Les résultats des données groupées sur la fermeture de la plaie issues des deux études de phase 3 ont corroboré la non-infériorité de ce médicament par rapport au TdR, sur la base d'une marge de non-infériorité de 7 jours. D'après les données groupées issues de l'étude DETECT et de l'étude MW2004-02-11, le délai avant fermeture complète de la plaie a été légèrement plus long dans

le groupe traité par ce médicament que dans le groupe TdR, lorsqu'il était calculé en utilisant les données effectives (moyenne de 31,7 jours pour ce médicament contre 29,8 jours pour le TdR) ou estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier (médiane de 30,0 jours contre 25,0 jours). Le délai avant fermeture complète de la plaie a été prolongé de moins de 7 jours avec ce médicament par rapport au TdR ( $p$  pour la non-infériorité = 0,0006).

#### *Événements indésirables graves*

L'analyse groupée des études de phase 3 (études MW2010-03-02 et MW2004-02-11) a montré que le pourcentage de patients ayant présenté des EIAT graves était similaire (différence < 2 %) dans les groupes traités par ce médicament (8,5 % ; 15/177) et par le TdR (6,7 % ; 10/149).

Les EIAT graves signalés le plus fréquemment étaient ceux catégorisés dans la classe de système d'organes « Infections et infestations » dans le groupe traité par ce médicament (2,8 %) comme dans le groupe TdR (2,7 %).

Seuls 2 événements se sont produits chez plus de 1 patient (une septicémie, survenue chez 3 patients du groupe traité par ce médicament et 1 patient du groupe TdR, et une infection bactérienne de la plaie, survenue chez 2 patients du groupe traité par ce médicament et chez un patient du groupe TdR).

Les événements indésirables (graves et non graves) liés à la septicémie et la bactériémie ont été signalés avec un taux d'incidence similaire dans les groupes traités par ce médicament et par le TdR : 2,8 % dans le groupe traité par ce médicament et 2 % dans le groupe TdR.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Des analyses pharmacocinétiques exploratoires ont été réalisées chez un sous-groupe de patients traités par NexoBrid ayant participé à l'étude MW2008-09-03 et à l'étude MW2010-03-02 (DETECT), en utilisant la même méthode bio-analytique. Les analyses ont porté sur les données de concentration sérique de NexoBrid en fonction du temps et le nombre d'applications du traitement.

Après l'administration topique de ce médicament, des signes d'exposition sérique systémique ont été observés chez tous les patients. En règle générale, il semble être rapidement absorbé, avec une valeur médiane du  $T_{max}$  de 4,0 heures (durée d'application du traitement). Une exposition à NexoBrid a été observée avec des concentrations sériques quantifiables sur une période de 48 heures après l'administration de la dose. Aucune concentration quantifiable n'a été détectée chez la majorité des patients lors de l'évaluation effectuée après 72 heures.

Les résultats issus des études MW2008-09-03 et MW2010-03-02 concernant l'exposition sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les valeurs n'étaient pas disponibles pour tous les patients au-delà de 4 heures ; par conséquent, les valeurs de l' $ASC_{der}$  ne couvrent que 4 heures d'exposition pour certains patients, contre 48 heures d'exposition pour les autres patients.

Dans les deux études PK, une corrélation statistiquement significative a été observée entre la  $C_{max}$  sérique et l' $ASC_{0-4}$  d'une part et la dose ou le %SCT d'autre part, ce qui suggère une augmentation de l'exposition dépendante de la dose/surface traitée. La profondeur de la plaie traitée par le médicament a eu un impact négligeable sur l'exposition systémique.

### **Résumé des paramètres PK\* mesurés chez l'ensemble des patients des études MW2008-09-03 et MW2010-03-02**

Étude	N	$T_{max}$ Médiane (intervalle) (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{max}/Dose$ (ng/mL/g)	$ASC_{0-4}$ (h*ng/mL)	$ASC_{0-4}/Dose$ (h*ng/mL/g)	$ASC_{der}$ (h*ng/mL)	$ASC_{der}/Dose$ (h*ng/mL/g)
<b>Étude MW2008-09-03</b>								
	1 3	4,0 (0,50 - 4,1)	800 ± 640	44,7 ± 36,6	1 930 ± 648 <sup>a</sup>	103 ± 48,8 <sup>a</sup>	2 760 ± 2 870	149 ± 147
<b>Étude MW2010-03-02</b>								

Étude	N	T <sub>max</sub> Médiane (intervalle) (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> /Dose (ng/mL/g)	ASC <sub>0-4</sub> (h*ng/mL)	ASC <sub>0-4</sub> /Dose (h*ng/mL/g)	ASC <sub>der</sub> (h*ng/mL)	ASC <sub>der</sub> /Dose (h*ng/mL/g)
<b>Étude MW2008-09-03</b>								
	2 1	4,0 (0,50 - 12)	200 ± 184 (Min = 30,7) (Max = 830)	16,4 ± 11,9	516 ± 546	39,8 ± 29,7	2 500 ± 2 330	215 ± 202

\* Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± ET, sauf le T<sub>max</sub>, qui est exprimé en termes de médiane (Min-Max).

ASC<sub>der</sub> = aire sous la courbe jusqu'à la dernière mesure disponible dans le temps ; ASC<sub>0-4</sub> = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps entre zéro et 4 heures ; C<sub>max</sub> = concentration maximale observée ; T<sub>max</sub> = délai d'obtention de la concentration maximale

### Distribution

D'après une publication, environ 50 % de la bromélaïne plasmatique est liée aux antiprotéinases plasmatiques humaines  $\alpha_2$ -macroglobuline et  $\alpha_1$ -antichymotrypsine.

### Élimination

Les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination ont été comprises entre 12 et 17 heures, ce qui corrobore la présence réduite de ce médicament dans le sérum au bout de 72 heures après le traitement.

### Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques et l'absorption n'ont pas été étudiés chez les enfants.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Ce médicament n'a pas provoqué d'irritation significative lorsqu'il a été appliqué sur une peau intacte de mini-porc, mais il a provoqué des irritations et des douleurs sévères lorsqu'il a été appliqué sur une peau lésée (abrasée).

Une perfusion intraveineuse unique d'une solution préparée à partir de poudre NexoBrid a été bien tolérée chez le mini-porc, à des niveaux de doses allant jusqu'à 12 mg/kg (avec obtention de taux plasmatiques 2,5 fois supérieurs aux taux plasmatiques obtenu chez l'homme après application de la dose clinique recommandée sur 15 % de la surface corporelle totale, SCT), mais des doses plus élevées ont été très toxiques, provoquant une hémorragie dans plusieurs tissus. Des injections intraveineuses répétées de doses allant jusqu'à 12 mg/kg tous les trois jours chez le mini-porc ont été bien tolérées pour les trois premières injections, mais de sévères signes cliniques de toxicité (par exemple des hémorragies dans plusieurs organes) ont été observés à la suite des trois injections suivantes. Ces effets pouvaient encore être observés après une période de récupération de 2 semaines.

Dans les études de développement embryo-fœtal réalisées chez le rat et le lapin, ce médicament administré en intraveineuse n'a montré aucun signe de toxicité directe et indirecte pour l'embryon/le fœtus en développement. Cependant, les niveaux d'exposition maternelle étaient considérablement plus faibles que les niveaux d'exposition maximums rapportés en clinique (10 à 500 fois inférieurs à l'ASC chez l'homme, 3 à 50 fois inférieurs à la C<sub>max</sub> chez l'homme). Puisque ce médicament a été mal toléré par les animaux parents, ces études ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'évaluation des risques chez l'homme. NexoBrid n'a montré aucune activité génotoxique lorsqu'il a été analysé par les études *in vitro* et *in vivo* classiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

### Poudre

Sulfate d'ammonium  
Acide acétique

### Gel

Carbomère 980  
Phosphate disodique anhydre  
Hydroxyde de sodium  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

D'un point de vue microbiologique et comme l'activité enzymatique du produit décroît progressivement après mélange, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement après sa préparation (dans les 15 minutes).

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver en position verticale pour maintenir le gel au fond du flacon, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 g de poudre en flacon (verre de type II) fermé par un bouchon en caoutchouc (bromobutyle), et recouvert d'un opercule (aluminium), et 50 g de gel en flacon (verre borosilicate de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc et recouvert d'une capsule à vis (inviolable, en polypropylène).

Boîte de 1 flacon de poudre et un flacon de gel.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Des expositions professionnelles à la bromélaïne conduisant à une sensibilisation ont été signalées. Il se peut que la sensibilisation se soit produite par inhalation de poudre de bromélaïne. Les réactions allergiques à la bromélaïne comprennent des réactions anaphylactiques et d'autres réactions immédiates avec des manifestations telles que bronchospasme, œdème de Quincke, urticaire, et réactions muqueuses et gastro-intestinales. Lors du mélange de la poudre de ce médicament avec le gel, une manipulation appropriée, incluant le port de gants et de vêtements de protection ainsi que de lunettes de protection et d'un masque chirurgical, est requise (voir rubrique 4.4). La poudre ne doit pas être inhalée (voir rubrique 4.2).

L'exposition accidentelle des yeux doit être évitée. En cas d'exposition oculaire, les yeux exposés doivent être rincés à grande eau pendant au moins 15 minutes. En cas d'exposition de la peau, ce médicament doit être rincé avec de l'eau pour être éliminé.

#### Préparation du gel (mélange de la poudre avec le gel)

- La poudre et le gel sont stériles. Une technique d'asepsie doit être utilisée lors du mélange de la poudre et du gel.
- Le flacon de poudre doit être ouvert en détachant l'opercule en aluminium avec précaution et en retirant le bouchon en caoutchouc.
- Lors de l'ouverture du flacon de gel, il faut vérifier que la bague d'inviolabilité se sépare bien du bouchon du flacon. Si la bague d'inviolabilité était déjà détachée du bouchon avant ouverture, le flacon de gel doit être jeté et un autre flacon de gel neuf doit être utilisé.
- La poudre est ensuite versée dans le flacon de gel.
- La poudre et le gel doivent être mélangés avec soin jusqu'à obtention d'un mélange uniforme légèrement écru à légèrement brun. Il faut généralement mélanger la poudre et le gel pendant 1 à 2 minutes.
- Le gel doit être préparé au chevet du patient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Allemagne  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/803/002

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 décembre 2012  
Date du dernier renouvellement : 12 Août 2022

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

MediWound Ltd.  
42 Hayarkon St.  
81227 Yavne  
Israël

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit se mettre d'accord avec les autorités nationales compétentes sur le contenu et le format du programme de formation. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, lors de la commercialisation, tous les professionnels de la santé des centres spécialisés dans le soin des brûlures susceptibles d'utiliser et/ou de prescrire NexoBrid bénéficient d'une formation spécifique et reçoivent un dossier de formation.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit procéder à une distribution contrôlée de NexoBrid de sorte que le produit ne soit pas disponible pour utilisation dans un centre avant qu'au

moins un chirurgien de ce centre n'ait bénéficié d'une formation officielle à l'utilisation de NexoBrid. Ceci vient s'ajouter au matériel de formation qui doit être remis à tous les utilisateurs potentiels.

Le dossier de formation doit contenir les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit et Notice
- Ensemble de documents d'information à l'usage des professionnels de la santé

L'ensemble de documents d'information à l'usage des professionnels de la santé doit être un guide de traitement pas à pas reprenant des informations sur les éléments importants suivants :

Avant la prescription de NexoBrid

- La limitation de la surface totale de plaie traitée à 15 % de la SCT
- Le risque de réaction allergique et de réactivité croisée et la contre-indication chez les patients allergiques à l'ananas ou à la papaïne ou à une précédente application du produit
- Le risque de mortalité accrue chez les patients souffrant de maladies cardiopulmonaires

Avant l'application de NexoBrid

- La nécessité d'une prise en charge de la douleur
- La nécessité d'un nettoyage et d'une préparation de la plaie avant le traitement par
  - application d'une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne pendant deux heures avant l'application de NexoBrid
  - protection des zones de peau avoisinantes
- La méthode de préparation de NexoBrid et son mode d'application sur la plaie

Après l'application de NexoBrid

- Retrait de NexoBrid et de l'escarre dissoute
- Evaluation de la plaie et mise en garde contre une répétition du traitement
- Traitement de la plaie après traitement par NexoBrid par
  - application d'une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne pendant deux heures
  - réalisation des procédures de greffe dès que possible après le débridement
- Le fait que NexoBrid peut provoquer une réaction allergique, une tendance accrue aux saignements et une irritation locale importante et que les patients doivent être suivis pour les signes ou symptômes correspondants
- Le fait que les patients doivent être suivis pour les signes et symptômes d'infection de la plaie et d'infection systémique

- **OBLIGATION DE MISE EN PLACE DE MESURES POST-AUTORISATION**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché procédera à une étude sur le débridement chez des patients brûlés (patients pédiatriques et adultes) : une comparaison avec les soins standards (protocole MW2010-03-02) basée sur un protocole approuvé par le CHMP.	30/06/2022



**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

EMBALLAGE EXTERIEUR

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

NexoBrid 2 g, poudre et gel pour gel  
concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon contient 2 g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne, ce qui correspond à 0,09 g/g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne après mélange (ou 2 g/22 g de gel).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients pour la poudre : acide acétique, sulfate d'ammonium.  
Excipients pour le gel : carbomère 980, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et gel pour gel

1 flacon de 2 g de poudre  
1 flacon de 20 g de gel

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Conserver en position verticale.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/803/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC

SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Poudre NexoBrid (flacon)

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

NexoBrid 2 g, poudre pour gel  
concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Un flacon contient 2 g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne, ce qui correspond à 0,09 g/g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne après mélange (ou 2 g/22 g de gel).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acide acétique, sulfate d'ammonium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour gel  
Flacon de 2 g

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/803/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Gel pour poudre NexoBrid

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

gel pour NexoBrid 2 g

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne : 0,9 g/g (ou 2 g/22 g de gel) après mélange.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : carbomère 980, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gel  
Flacon de 20 g

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler.



Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Conserver en position verticale.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/803/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

EMBALLAGE EXTERIEUR

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

NexoBrid 5 g, poudre et gel pour gel  
concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon contient 5 g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne, ce qui correspond à 0,09 g/g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne après mélange (ou 5 g/55 g de gel).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients pour la poudre : acide acétique, sulfate d'ammonium.  
Excipients pour le gel : carbomère 980, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et gel pour gel

1 flacon de 5 g de poudre  
1 flacon de 50 g de gel

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Conserver en position verticale.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/803/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN

NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Poudre NexoBrid (flacon)

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

NexoBrid 5 g, poudre et gel pour gel  
concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Un flacon contient 5 g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne, ce qui correspond à 0,09 g/g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne après mélange (ou 5 g/55 g de gel).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acide acétique, sulfate d'ammonium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour gel  
Flacon de 5 g

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/803/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Gel pour poudre NexoBrid

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

gel pour NexoBrid 5 g

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne : 0,09 g/g (ou 5 g/55 g de gel) après mélange.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : carbomère 980, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gel  
Flacon de 50 g

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Conserver en position verticale.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/803/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**



**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### NexoBrid 2 g, poudre et gel pour gel concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que NexoBrid et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NexoBrid
3. Comment NexoBrid est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment NexoBrid est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que NexoBrid et dans quel cas est-il utilisé ?

##### Qu'est-ce que NexoBrid

NexoBrid contient un mélange d'enzymes produit à partir d'un extrait de la tige de l'ananas appelé « concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne ».

##### Dans quel cas NexoBrid est-il utilisé

NexoBrid est utilisé chez les patients adultes pour retirer le tissu brûlé des plaies profondes de la peau ou des brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond.

Utiliser NexoBrid peut réduire la nécessité, ou l'étendue, d'un retrait chirurgical des tissus brûlés et/ou d'une greffe de peau.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NexoBrid ?

##### NexoBrid ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à la bromélaïne
- si vous êtes allergique à l'ananas
- si vous êtes allergique à la papaïne
- si vous êtes allergique à l'un des autres composants contenus dans la poudre ou le gel (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant que NexoBrid soit utilisé sur vous si

- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ;
- vous êtes atteint de diabète ;
- vous avez un ulcère actif dans l'estomac ;
- vous avez une maladie vasculaire (avec occlusion vasculaire) ;
- vous avez des implants, un pacemaker ou un shunt vasculaire ;

- vous avez des problèmes de saignement ou prenez des anticoagulants ;
- votre (vos) plaie(s) a (ont) été en contact avec des produits chimiques ou d'autres substances dangereuses ;
- vous êtes atteint d'une maladie pulmonaire ;
- vos poumons ont subi ou peuvent avoir subi des lésions à la suite de l'inhalation de fumée ;
- vous êtes allergique au latex, aux piqûres d'abeille ou au pollen d'olivier. Dans ce cas, il est possible que vous fassiez également une réaction allergique à NexoBrid.

Les réactions allergiques peuvent provoquer, par exemple, des difficultés à respirer, un gonflement de la peau, de l'urticaire, d'autres réactions cutanées, des rougeurs cutanées, une faible tension artérielle, une fréquence cardiaque rapide et une gêne abdominale, ou une combinaison de tous ces effets. Si vous remarquez l'un de ces signes ou de ces symptômes, informez immédiatement votre médecin ou la personne qui vous soigne.

Les réactions allergiques peuvent être graves et nécessiter un traitement médical.

En cas de contact avec la peau, rincer avec de l'eau pour éliminer NexoBrid afin de minimiser le risque de développer une réaction allergique à NexoBrid.

L'utilisation de NexoBrid pour retirer des tissus brûlés peut entraîner de la fièvre, une inflammation ou une infection de la plaie, et éventuellement une infection généralisée. Vous serez surveillé(e) régulièrement à ce sujet. Il est possible que vous receviez des médicaments pour prévenir ou traiter les infections.

NexoBrid peut réduire la capacité de votre sang à former des caillots, ce qui augmente le risque de saignement. NexoBrid doit être utilisé avec précaution si vous recevez un traitement par des médicaments réduisant la capacité du sang à former des caillots (appelés anticoagulants) ou si vous avez une tendance générale aux saignements, un ulcère à l'estomac, une septicémie (infection bactérienne grave du sang) ou une autre maladie pouvant provoquer chez vous des saignements. Après le traitement avec NexoBrid, il est possible que votre médecin vérifie le niveau de votre coagulation sanguine.

Le contact direct de NexoBrid avec les yeux doit être évité. Si NexoBrid rentre dans les yeux, les laver avec beaucoup d'eau pendant au moins 15 minutes.

Pour éviter les problèmes de cicatrisation, la brûlure traitée sera recouverte aussi rapidement que possible par des substituts de peau temporaires ou permanents, ou des pansements.

NexoBrid ne doit pas être utilisé sur les brûlures chimiques, les brûlures électriques, les brûlures du pied chez les patients diabétiques et les patients présentant une maladie veino-occlusive, les brûlures infectées ou lorsque NexoBrid pourrait entrer en contact avec du matériel médical (p. ex. implants, pacemakers et shunts) ou avec les gros vaisseaux sanguins, les yeux ou d'autres régions importantes du corps.

### **Enfants et adolescents**

NexoBrid ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et NexoBrid**

Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin sera prudent et surveillera la présence de signes évocateurs d'une réduction de la coagulation sanguine ou de saignements lorsqu'il prescrira d'autres médicaments qui ont un effet sur la coagulation sanguine car NexoBrid peut réduire la coagulation sanguine.

NexoBrid peut :

- augmenter les effets de certains médicaments qui sont inactivés par des enzymes du foie appelées CYP2C8 et CYP2C9. Cela est dû au fait que NexoBrid peut pénétrer la circulation sanguine par la brûlure.

Ces médicaments peuvent être :

- l'amiodarone (utilisée dans le traitement de certaines formes de battements irréguliers du cœur),
- l'amodiaquine et la chloroquine (utilisées dans le traitement du paludisme et de certaines formes d'inflammation),
- la fluvastatine (utilisée dans le traitement des taux élevés de cholestérol),
- la pioglitazone, la rosiglitazone, le répaglinide, le tolbutamide et le glipizide (utilisés dans le traitement du diabète),
- le paclitaxel et le sorafénib (utilisés dans le traitement du cancer),
- le torasémide (utilisé pour augmenter le débit urinaire),
- l'ibuprofène (utilisé pour traiter la fièvre, la douleur et certaines formes d'inflammation),
- le losartan (utilisé pour traiter l'hypertension),
- le célécoxib (utilisé pour traiter certaines formes d'inflammation),
- la warfarine (utilisée pour réduire la coagulation sanguine), et
- la phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie).
- intensifier la réponse de votre organisme au fluoro-uracile et à la vincristine (des médicaments anticancéreux).
- provoquer une chute non voulue de la pression artérielle si vous êtes traité(e) avec des médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ICE) de l'angiotensine qui sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et d'autres pathologies.
- accroître la somnolence s'il est utilisé avec d'autres médicaments qui peuvent provoquer une somnolence. Ces médicaments comprennent par exemple les somnifères, les tranquillisants, certains antidouleurs et antidépresseurs.
- La présence de sulfadiazine argentique ou de povidone iodée sur le site de la plaie pourrait réduire l'efficacité du médicament.

Si vous ne savez pas si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessus, demandez à votre médecin avant d'utiliser NexoBrid.

### **Grossesse et allaitement**

L'utilisation de NexoBrid durant la grossesse n'est pas recommandée.

Par mesure de précaution, vous ne devez pas allaiter pendant au moins 4 jours après l'application de NexoBrid.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant que ce médicament ne soit utilisé.

### **3. Comment NexoBrid est-il utilisé**

NexoBrid est destiné à être utilisé par des spécialistes dans des cliniques spécialisées dans les soins des brûlures. Il sera préparé immédiatement avant utilisation et appliqué par un médecin ou un autre professionnel de la santé.

2 g de poudre NexoBrid mélangés dans 20 g de gel sont appliqués avec une épaisseur de 1,5 à 3 millimètres sur une zone brûlée de 1 % de la surface corporelle d'un patient adulte.

Le médicament doit être appliqué pendant 4 heures, puis retiré. Une deuxième administration n'est pas recommandée.

- NexoBrid ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la surface corporelle totale.

Les instructions pour la préparation du gel NexoBrid sont fournies à la fin de cette notice, dans la rubrique destinée au personnel médical ou aux professionnels de la santé.

Avant d'être appliquée sur une brûlure, la poudre NexoBrid est mélangée à un gel. La préparation doit être utilisée dans les 15 minutes qui suivent ce mélange.

- NexoBrid sera appliqué sur une plaie propre, sans cloque et humide.

- Les autres médicaments (tels que la sulfadiazine argentique ou la povidone iodée) seront retirés de la zone de la plaie avant l'application de NexoBrid.
- Avant l'application de NexoBrid, une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne sera appliquée pendant 2 heures.
- Vous recevrez un médicament approprié pour prévenir et traiter la douleur au moins 15 minutes avant que NexoBrid ne soit appliqué et avant son retrait.
- Après le retrait de NexoBrid et du tissu mort de la plaie, une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne sera appliquée pendant 2 heures de plus.
- Le flacon contenant la poudre, le flacon de gel et le gel mélangé préparé sont à usage unique strict.

#### **Si trop de NexoBrid est utilisé**

Si trop de gel NexoBrid est appliqué sur une brûlure, le gel en excès doit être éliminé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques à NexoBrid peuvent se produire et provoquer, par exemple, des difficultés à respirer, un gonflement de la peau, de l'urticaire, des rougeurs cutanées, une faible tension artérielle, une fréquence cardiaque rapide et des malaises/vomissements/crampes d'estomac, ou une combinaison de tous ces effets. Si vous remarquez l'un de ces signes ou de ces symptômes, informez immédiatement votre médecin ou la personne qui vous soigne.

##### **Très fréquents** (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Fièvre

##### **Fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Douleur (même si des médicaments sont utilisés pour prévenir ou atténuer la douleur provoquée par le retrait des tissus brûlés)
- Infection de la brûlure
- Complications de la plaie, notamment : ouverture de la plaie, dessèchement de la plaie et rupture, échec de cicatrisation des greffons de peau
- Réactions allergiques non graves de type éruption cutanée
- Rythme cardiaque rapide

##### **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réactions allergiques graves, dont réactions anaphylactiques

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment NexoBrid est-il conservé**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas NexoBrid après la date de péremption indiquée sur l'étiquette des flacons et de la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

NexoBrid doit être conservé en position verticale pour maintenir le gel au fond du flacon, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.  
Ne pas congeler.

NexoBrid doit être utilisé dans les 15 minutes qui suivent le mélange de la poudre et du gel.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient NexoBrid**

- La substance active (dans la poudre dans le flacon) est un concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne : un flacon contient 2 g correspondant à 0,09 g/g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne après mélange.
- Les autres composants sont :
  - o pour la poudre : sulfate d'ammonium et acide acétique
  - o pour le gel : carbomère 980, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

### **Qu'est-ce que NexoBrid et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de poudre et de gel pour gel (poudre en flacon [2 g] et gel en flacon [20 g]).

Boîte de 1 (une boîte contient un flacon de poudre et un flacon de gel).

La poudre est blanc écru à brun pâle et le gel est incolore et limpide.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Allemagne  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

### **Fabricant**

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

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### Préparation et administration

D'un point de vue microbiologique et comme l'activité enzymatique du produit décroît progressivement après le mélange, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement après sa préparation (dans les 15 minutes).

NexoBrid doit être appliqué sur une plaie humide, sans kératine (phlyctènes retirées) et propre.

Avant l'application de NexoBrid, les médicaments topiques (tels que la sulfadiazine argentique ou la povidone iodée) appliqués sur le site de la plaie doivent être retirés et la plaie doit être nettoyée.

#### *Préparation du patient et de la zone de la plaie*

- La surface totale de plaie traitée par NexoBrid ne peut pas dépasser 15 % de la SCT.
- Le débridement enzymatique est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Une prise en charge préventive de la douleur doit être instaurée au moins 15 minutes avant l'application de NexoBrid, comme pour un changement important de pansement.
- La plaie doit être nettoyée soigneusement et la couche de kératine superficielle ou les phlyctènes doi(ven)t être retirée(s) de la zone de la plaie (autrement la kératine empêcherait l'escarre d'être en contact direct avec NexoBrid, ce qui bloquerait l'action de NexoBrid).
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures.
- Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer NexoBrid. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient réduire l'activité de NexoBrid et diminuer son efficacité.
- La zone dont l'escarre doit être retirée doit être entourée avec une couche isolante de pommade stérile à base de paraffine en l'appliquant à quelques centimètres de la zone de traitement (à l'aide d'un tube). La couche de paraffine ne doit pas entrer en contact avec la zone à traiter afin d'éviter que l'escarre ne soit recouverte, ce qui l'empêcherait d'être en contact direct avec NexoBrid.  
Pour prévenir une éventuelle irritation de la peau abrasée par contact accidentel avec NexoBrid et d'éventuels saignements de la zone de la plaie, les zones à risque de la plaie, comme les lacérations ou les incisions d'escharotomie, devraient être protégées grâce à une couche de pommade grasse stérile ou un pansement gras (p. ex. gaze avec pétrolatum).
- La brûlure doit être irriguée par une solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La plaie doit rester humide au cours de l'application.

#### *Préparation du gel NexoBrid (mélange de la poudre avec le gel)*

- La poudre NexoBrid et le gel sont stériles. Une technique d'asepsie doit être utilisée lors du mélange de la poudre NexoBrid et du gel. La poudre ne doit pas être inhalée. Le port de gants et de vêtements de protection ainsi que de lunettes de protection et d'un masque chirurgical est requis.
- Le flacon de poudre NexoBrid doit être ouvert en détachant l'opercule en aluminium avec précaution et en retirant le bouchon en caoutchouc.
- Lors de l'ouverture du flacon de gel, il faut vérifier que la bague d'inviolabilité se sépare bien du bouchon du flacon. Si la bague d'inviolabilité était déjà détachée du bouchon avant ouverture, le flacon de gel doit être jeté et un autre flacon de gel neuf doit être utilisé.
- La poudre NexoBrid est ensuite versée dans le flacon de gel.
- La poudre NexoBrid et le gel doivent être mélangés avec soin jusqu'à obtention d'un mélange uniforme légèrement écru à légèrement brun. Il faut généralement mélanger la poudre NexoBrid et le gel pendant 1 à 2 minutes.
- Le gel NexoBrid doit être préparé au chevet du patient.

### *Application de NexoBrid*

- Humidifier la zone à traiter en aspergeant une solution saline stérile sur la zone délimitée par la barrière adhésive de pommade grasse.
- Dans les 15 minutes qui suivent sa préparation, NexoBrid doit être appliqué localement sur la plaie, sur une épaisseur de 1,5 à 3 millimètres.
- La plaie doit alors être recouverte par un film occlusif stérile qui adhère à la couche isolante de paraffine stérile appliquée selon l'instruction ci-dessus (voir *Préparation du patient et de la zone de la plaie*). Tout le pansement occlusif doit être imprégné de gel NexoBrid, et il faut faire particulièrement attention à ne pas laisser d'air sous ce pansement. Une petite pression sur le pansement occlusif, au niveau de la zone de contact avec la couche isolante de paraffine permettra une bonne adhésion entre le film occlusif et l'isolant, ainsi que le maintien de NexoBrid sur la zone de traitement.
- La plaie pansée doit être recouverte par un pansement souple épais et doux, maintenu avec un bandage.
- Le pansement doit rester en place pendant 4 heures.

### *Retrait de NexoBrid*

- Le retrait de NexoBrid est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Des analgésiques appropriés doivent être administrés en prévention au moins 15 minutes avant l'application de NexoBrid.
- Après 4 heures de traitement par NexoBrid, le pansement occlusif doit être retiré à l'aide de techniques d'asepsie.
- La couche isolante de paraffine doit être retirée à l'aide d'un instrument stérile à bords ronds (par ex, un abaisse-langue).
- L'escarre dissoute doit être retirée de la plaie en utilisant un instrument stérile à bords ronds.
- La plaie doit tout d'abord être essuyée soigneusement avec une grande gaze ou une compresse stérile sèche, puis avec une gaze ou une compresse stérile qui a été imprégnée de solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La zone traitée doit être frictionnée jusqu'à voir apparaître une surface rosâtre avec des points hémorragiques ou un tissu blanchâtre. La friction ne retirera pas l'escarre non dissoute qui adhère encore.
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures supplémentaires.

### *Soins de la brûlure après le débridement*

- La zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de prévenir un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection.
- Avant l'application d'un revêtement cutané permanent ou d'un substitut cutané temporaire sur une zone récemment débridée par des enzymes, un pansement humide (« wet-to-dry ») imprégné doit être appliqué.
- Avant l'application des greffes ou du pansement primaire, la plaie qui a été débridée doit être nettoyée et préparée, par exemple par brossage ou grattage, pour permettre au pansement d'adhérer.
- Les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement par NexoBrid. Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des plaies du second degré est effectuée peu de temps après le débridement par NexoBrid.

### Recommandations pour une manipulation sans risque

Chaque flacon, gel ou gel reconstitué de NexoBrid ne doit être utilisé que pour un seul patient.

Des expositions professionnelles à la bromélaïne conduisant à une sensibilisation ont été signalées. Il se peut que la sensibilisation se soit produite par inhalation de poudre de bromélaïne. Les réactions



allergiques à la bromélaïne comprennent des réactions anaphylactiques et d'autres réactions immédiates avec des manifestations telles que bronchospasme, œdème de Quincke, urticaire, et réactions muqueuses et gastro-intestinales. Lors du mélange de la poudre NexoBrid avec le gel, une manipulation appropriée, incluant le port de gants et de vêtements de protection ainsi que de lunettes de protection et d'un masque chirurgical, est requise. La poudre ne doit pas être inhalée.

Éviter l'exposition accidentelle des yeux. En cas d'exposition oculaire, rincer les yeux exposés à grande eau pendant au moins 15 minutes. En cas d'exposition de la peau, rincer avec de l'eau pour éliminer NexoBrid.

### Élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## Notice : information de l'utilisateur

### NexoBrid 5 g, poudre et gel pour gel concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que NexoBrid et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NexoBrid
3. Comment NexoBrid est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
6. Comment NexoBrid est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que NexoBrid et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que NexoBrid**

NexoBrid contient un mélange d'enzymes produit à partir d'un extrait de la tige de l'ananas appelé « concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne ».

##### **Dans quel cas NexoBrid est-il utilisé**

NexoBrid est utilisé chez les patients adultes pour retirer le tissu brûlé des plaies profondes de la peau ou des brûlures du 2<sup>nd</sup> degré profond.

Utiliser NexoBrid peut réduire la nécessité, ou l'étendue, d'un retrait chirurgical des tissus brûlés et/ou d'une greffe de peau.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NexoBrid ?**

##### **NexoBrid ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique à la bromélaïne
- si vous êtes allergique à l'ananas
- si vous êtes allergique à la papaïne
- si vous êtes allergique à l'un des autres composants contenus dans la poudre ou le gel (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant que NexoBrid soit utilisé sur vous si

- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ;
- vous êtes atteint de diabète ;
- vous avez un ulcère actif dans l'estomac ;
- vous avez une maladie vasculaire (avec occlusion vasculaire) ;
- vous avez des implants, un pacemaker ou un shunt vasculaire ;

- vous avez des problèmes de saignement ou prenez des anticoagulants ;
- votre (vos) plaie(s) a (ont) été en contact avec des produits chimiques ou d'autres substances dangereuses ;
- vous êtes atteint d'une maladie pulmonaire ;
- vos poumons ont subi ou peuvent avoir subi des lésions à la suite de l'inhalation de fumée ;
- vous êtes allergique au latex, aux piqûres d'abeille ou au pollen d'olivier. Dans ce cas, il est possible que vous fassiez également une réaction allergique à NexoBrid.

Les réactions allergiques peuvent provoquer, par exemple, des difficultés à respirer, un gonflement de la peau, de l'urticaire, d'autres réactions cutanées, des rougeurs cutanées, une faible tension artérielle, une fréquence cardiaque rapide et une gêne abdominale, ou une combinaison de tous ces effets. Si vous remarquez l'un de ces signes ou de ces symptômes, informez immédiatement votre médecin ou la personne qui vous soigne.

Les réactions allergiques peuvent être graves et nécessiter un traitement médical.

En cas de contact avec la peau, rincer avec de l'eau pour éliminer NexoBrid afin de minimiser le risque de développer une réaction allergique à NexoBrid.

L'utilisation de NexoBrid pour retirer des tissus brûlés peut entraîner de la fièvre, une inflammation ou une infection de la plaie, et éventuellement une infection généralisée. Vous serez surveillé(e) régulièrement à ce sujet. Il est possible que vous receviez des médicaments pour prévenir ou traiter les infections.

NexoBrid peut réduire la capacité de votre sang à former des caillots, ce qui augmente le risque de saignement. NexoBrid doit être utilisé avec précaution si vous recevez un traitement par des médicaments réduisant la capacité du sang à former des caillots (appelés anticoagulants) ou si vous avez une tendance générale aux saignements, un ulcère à l'estomac, une septicémie (infection bactérienne grave du sang) ou une autre maladie pouvant provoquer chez vous des saignements. Après le traitement avec NexoBrid, il est possible que votre médecin vérifie le niveau de votre coagulation sanguine.

Le contact direct de NexoBrid avec les yeux doit être évité. Si NexoBrid rentre dans les yeux, les laver avec beaucoup d'eau pendant au moins 15 minutes.

Pour éviter les problèmes de cicatrisation, la brûlure traitée sera recouverte aussi rapidement que possible par des substituts de peau temporaires ou permanents, ou des pansements.

NexoBrid ne doit pas être utilisé sur les brûlures chimiques, les brûlures électriques, les brûlures du pied chez les patients diabétiques et les patients présentant une maladie veino-occlusive, les brûlures infectées ou lorsque NexoBrid pourrait entrer en contact avec du matériel médical (p. ex. implants, pacemakers et shunts) ou avec les gros vaisseaux sanguins, les yeux ou d'autres régions importantes du corps.

### **Enfants et adolescents**

NexoBrid ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et NexoBrid**

Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin sera prudent et surveillera la présence de signes évocateurs d'une réduction de la coagulation sanguine ou de saignements lorsqu'il prescrira d'autres médicaments qui ont un effet sur la coagulation sanguine car NexoBrid peut réduire la coagulation sanguine.

NexoBrid peut :

- augmenter les effets de certains médicaments qui sont inactivés par des enzymes du foie appelées CYP2C8 et CYP2C9. Cela est dû au fait que NexoBrid peut pénétrer la circulation sanguine par la brûlure. Ces médicaments peuvent être :

- l'amiodarone (utilisée dans le traitement de certaines formes de battements irréguliers du cœur),
- l'amodiaquine et la chloroquine (utilisées dans le traitement du paludisme et de certaines formes d'inflammation),
- la fluvastatine (utilisée dans le traitement des taux élevés de cholestérol),
- la pioglitazone, la rosiglitazone, le répaglinide, le tolbutamide et le glipizide (utilisés dans le traitement du diabète),
- le paclitaxel et le sorafénib (utilisés dans le traitement du cancer),
- le torasémide (utilisé pour augmenter le débit urinaire),
- l'ibuprofène (utilisé pour traiter la fièvre, la douleur et certaines formes d'inflammation),
- le losartan (utilisé pour traiter l'hypertension),
- le célécoxib (utilisé pour traiter certaines formes d'inflammation),
- la warfarine (utilisée pour réduire la coagulation sanguine), et
- la phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie).
- intensifier la réponse de votre organisme au fluoro-uracile et à la vincristine (des médicaments anticancéreux).
- provoquer une chute non voulue de la pression artérielle si vous êtes traité(e) avec des médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ICE) de l'angiotensine qui sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et d'autres pathologies.
- accroître la somnolence s'il est utilisé avec d'autres médicaments qui peuvent provoquer une somnolence. Ces médicaments comprennent par exemple les somnifères, les tranquillisants, certains antidouleurs et antidépresseurs.
- La présence de sulfadiazine argentique ou de povidone iodée sur le site de la plaie pourrait réduire l'efficacité du médicament.

Si vous ne savez pas si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessus, demandez à votre médecin avant d'utiliser NexoBrid.

### **Grossesse et allaitement**

L'utilisation de NexoBrid durant la grossesse n'est pas recommandée.

Par mesure de précaution, vous ne devez pas allaiter pendant au moins 4 jours après l'application de NexoBrid.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant que ce médicament ne soit utilisé.

### **3. Comment NexoBrid est-il utilisé**

NexoBrid est destiné à être utilisé par des spécialistes dans des cliniques spécialisées dans les soins des brûlures. Il sera préparé immédiatement avant utilisation et appliqué par un médecin ou un autre professionnel de la santé.

5 g de poudre NexoBrid mélangés dans 50 g de gel sont appliqués avec une épaisseur de 1,5 à 3 millimètres sur une zone brûlée de 2,5 % de la surface corporelle d'un patient adulte.

Le médicament doit être appliqué pendant 4 heures, puis retiré. Une deuxième administration n'est pas recommandée.

- NexoBrid ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la surface corporelle totale.

Les instructions pour la préparation du gel NexoBrid sont fournies à la fin de cette notice, dans la rubrique destinée au personnel médical ou aux professionnels de la santé.

Avant d'être appliquée sur une brûlure, la poudre NexoBrid est mélangée à un gel. La préparation doit être utilisée dans les 15 minutes qui suivent ce mélange.

- NexoBrid sera appliqué sur une plaie propre, sans cloque et humide.

- Les autres médicaments (tels que la sulfadiazine argentique ou la povidone iodée) seront retirés de la zone de la plaie avant l'application de NexoBrid.
- Avant l'application de NexoBrid, une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne sera appliquée pendant 2 heures.
- Vous recevrez un médicament approprié pour prévenir et traiter la douleur au moins 15 minutes avant que NexoBrid ne soit appliqué et avant son retrait.
- Après le retrait de NexoBrid et du tissu mort de la plaie, une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne sera appliquée pendant 2 heures de plus.
- Le flacon contenant la poudre, le flacon de gel et le gel mélangé préparé sont à usage unique strict.

#### **Si trop de NexoBrid est utilisé**

Si trop de gel NexoBrid est appliqué sur une brûlure, le gel en excès doit être éliminé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques à NexoBrid peuvent se produire et provoquer, par exemple, des difficultés à respirer, un gonflement de la peau, de l'urticaire, des rougeurs cutanées, une faible tension artérielle, une fréquence cardiaque rapide et des malaises/vomissements/crampes d'estomac, ou une combinaison de tous ces effets. Si vous remarquez l'un de ces signes ou de ces symptômes, informez immédiatement votre médecin ou la personne qui vous soigne.

##### **Très fréquents** (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Fièvre

##### **Fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Douleur (même si des médicaments sont utilisés pour prévenir ou atténuer la douleur provoquée par le retrait des tissus brûlés)
- Infection de la brûlure
- Complications de la plaie, notamment : ouverture de la plaie, dessèchement de la plaie et rupture, échec de cicatrisation des greffons de peau
- Réactions allergiques non graves de type éruption cutanée
- Rythme cardiaque rapide

##### **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réactions allergiques graves, dont réactions anaphylactiques

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment NexoBrid est-il conservé**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas NexoBrid après la date de péremption indiquée sur l'étiquette des flacons et de la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

NexoBrid doit être conservé en position verticale pour maintenir le gel au fond du flacon, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.  
Ne pas congeler.

NexoBrid doit être utilisé dans les 15 minutes qui suivent le mélange de la poudre et du gel.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient NexoBrid**

- La substance active (dans la poudre dans le flacon) est un concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne : un flacon contient 5 g correspondant à 0,09 g/g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne après mélange.
- Les autres composants sont :
  - o pour la poudre : sulfate d'ammonium et acide acétique
  - o pour le gel : carbomère 980, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

### **Qu'est-ce que NexoBrid et contenu de l'emballage extérieur**

NexoBrid se présente sous forme de poudre et de gel pour gel (poudre en flacon [5 g] et gel en flacon [50 g]).

Boîte de 1 (une boîte contient un flacon de poudre et un flacon de gel).

La poudre est blanc écru à brun pâle et le gel est incolore et limpide.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Allemagne  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

### **Fabricant**

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

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### Préparation et administration

D'un point de vue microbiologique et comme l'activité enzymatique du produit décroît progressivement après le mélange, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement après sa préparation (dans les 15 minutes).

NexoBrid doit être appliqué sur une plaie humide, sans kératine (phlyctènes retirées) et propre.

Avant l'application de NexoBrid, les médicaments topiques (tels que la sulfadiazine argentique ou la povidone iodée) appliqués sur le site de la plaie doivent être retirés et la plaie doit être nettoyée.

#### *Préparation du patient et de la zone de la plaie*

- La surface totale de plaie traitée par NexoBrid ne peut pas dépasser 15 % de la SCT.
- Le débridement enzymatique est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Une prise en charge préventive de la douleur doit être instaurée au moins 15 minutes avant l'application de NexoBrid, comme pour un changement important de pansement.
- La plaie doit être nettoyée soigneusement et la couche de kératine superficielle ou les phlyctènes doi(ven)t être retirée(s) de la zone de la plaie (autrement la kératine empêcherait l'escarre d'être en contact direct avec NexoBrid, ce qui bloquerait l'action de NexoBrid).
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures.
- Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer NexoBrid. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient réduire l'activité de NexoBrid et diminuer son efficacité.
- La zone dont l'escarre doit être retirée doit être entourée avec une couche isolante de pommade stérile à base de paraffine en l'appliquant à quelques centimètres de la zone de traitement (à l'aide d'un tube). La couche de paraffine ne doit pas entrer en contact avec la zone à traiter afin d'éviter que l'escarre ne soit recouverte, ce qui l'empêcherait d'être en contact direct avec NexoBrid.  
Pour prévenir une éventuelle irritation de la peau abrasée par contact accidentel avec NexoBrid et d'éventuels saignements de la zone de la plaie, les zones à risque de la plaie, comme les lacérations ou les incisions d'escharotomie, devraient être protégées grâce à une couche de pommade grasse stérile ou un pansement gras (p. ex. gaze avec pétrolatum).
- La brûlure doit être irriguée par une solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La plaie doit rester humide au cours de l'application.

#### *Préparation du gel NexoBrid (mélange de la poudre avec le gel)*

- La poudre NexoBrid et le gel sont stériles. Une technique d'asepsie doit être utilisée lors du mélange de la poudre NexoBrid et du gel. La poudre ne doit pas être inhalée. Le port de gants et de vêtements de protection ainsi que de lunettes de protection et d'un masque chirurgical est requis.
- Le flacon de poudre NexoBrid doit être ouvert en détachant l'opercule en aluminium avec précaution et en retirant le bouchon en caoutchouc.
- Lors de l'ouverture du flacon de gel, il faut vérifier que la bague d'invulnérabilité se sépare bien du bouchon du flacon. Si la bague d'invulnérabilité était déjà détachée du bouchon avant ouverture, le flacon de gel doit être jeté et un autre flacon de gel neuf doit être utilisé.
- La poudre NexoBrid est ensuite versée dans le flacon de gel.
- La poudre NexoBrid et le gel doivent être mélangés avec soin jusqu'à obtention d'un mélange uniforme légèrement écru à légèrement brun. Il faut généralement mélanger la poudre NexoBrid et le gel pendant 1 à 2 minutes.
- Le gel NexoBrid doit être préparé au chevet du patient.

### *Application de NexoBrid*

- Humidifier la zone à traiter en aspergeant une solution saline stérile sur la zone délimitée par la barrière adhésive de pommade grasse.
- Dans les 15 minutes qui suivent sa préparation, NexoBrid doit être appliqué localement sur la plaie, sur une épaisseur de 1,5 à 3 millimètres.
- La plaie doit alors être recouverte par un film occlusif stérile qui adhère à la couche isolante de paraffine stérile appliquée selon l'instruction ci-dessus (voir *Préparation du patient et de la zone de la plaie*). Tout le pansement occlusif doit être imprégné de gel NexoBrid, et il faut faire particulièrement attention à ne pas laisser d'air sous ce pansement. Une petite pression sur le pansement occlusif, au niveau de la zone de contact avec la couche isolante de paraffine permettra une bonne adhésion entre le film occlusif et l'isolant, ainsi que le maintien de NexoBrid sur la zone de traitement.
- La plaie pansée doit être recouverte par un pansement souple épais et doux, maintenu avec un bandage.
- Le pansement doit rester en place pendant 4 heures.

### *Retrait de NexoBrid*

- Le retrait de NexoBrid est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Des analgésiques appropriés doivent être administrés en prévention au moins 15 minutes avant l'application de NexoBrid.
- Après 4 heures de traitement par NexoBrid, le pansement occlusif doit être retiré à l'aide de techniques d'asepsie.
- La couche isolante de paraffine doit être retirée à l'aide d'un instrument stérile à bords ronds (par ex, un abaisse-langue).
- L'escarre dissoute doit être retirée de la plaie en utilisant un instrument stérile à bords ronds.
- La plaie doit tout d'abord être essuyée soigneusement avec une grande gaze ou une compresse stérile sèche, puis avec une gaze ou une compresse stérile qui a été imprégnée de solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La zone traitée doit être frictionnée jusqu'à voir apparaître une surface rosâtre avec des points hémorragiques ou un tissu blanchâtre. La friction ne retirera pas l'escarre non dissoute qui adhère encore.
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures supplémentaires.

### *Soins de la brûlure après le débridement*

- La zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de prévenir un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection.
- Avant l'application d'un revêtement cutané permanent ou d'un substitut cutané temporaire sur une zone récemment débridée par des enzymes, un pansement humide (« wet-to-dry ») imprégné doit être appliqué.
- Avant l'application des greffes ou du pansement primaire, la plaie qui a été débridée doit être nettoyée et préparée, par exemple par brossage ou grattage, pour permettre au pansement d'adhérer.
- Les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement par NexoBrid. Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des plaies du second degré est effectuée peu de temps après le débridement par NexoBrid.

### Recommandations pour une manipulation sans risque

Chaque flacon, gel ou gel reconstitué de NexoBrid ne doit être utilisé que pour un seul patient.

Des expositions professionnelles à la bromélaïne conduisant à une sensibilisation ont été signalées. Il se peut que la sensibilisation se soit produite par inhalation de poudre de bromélaïne. Les réactions allergiques à la bromélaïne comprennent des réactions anaphylactiques et d'autres réactions



immédiates avec des manifestations telles que bronchospasme, œdème de Quincke, urticaire, et réactions muqueuses et gastro-intestinales. Lors du mélange de la poudre NexoBrid avec le gel, une manipulation appropriée, incluant le port de gants et de vêtements de protection ainsi que de lunettes de protection et d'un masque chirurgical, est requise. La poudre ne doit pas être inhalée.

Éviter l'exposition accidentelle des yeux. En cas d'exposition oculaire, rincer les yeux exposés à grande eau pendant au moins 15 minutes. En cas d'exposition de la peau, rincer avec de l'eau pour éliminer NexoBrid.

### Élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.