

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NexoBrid 2 g polvere e gel per gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 2 g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina, corrispondenti, dopo miscelazione, a 0,09 g/g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina (o 2 g/22 g di gel).

Gli enzimi proteolitici sono una miscela di enzimi del gambo di *Ananas comosus* (pianta dell'ananas). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e gel per gel

La polvere ha un colore compreso tra il bianco avorio e il bruno chiaro. Il gel è trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NexoBrid è indicato per la rimozione dell'escara in adulti con ustioni termiche profonde a spessore parziale e completo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere applicato esclusivamente da operatori sanitari addestrati in centri specializzati per il trattamento delle ustioni.

Posologia

2 g di polvere in 20 g di gel sono applicati ad una zona ustionata pari all'1% della superficie corporea totale (TBSA) di un adulto, con uno spessore dello strato di gel di 1,5-3 mm.

Il gel non deve essere applicato a più del 15% della TBSA (vedere anche paragrafo 4.4, Coagulopatia).

Deve essere lasciato a contatto con l'ustione per un periodo di 4 ore. Vi sono dati molto limitati sull'uso di questo medicinale su aree in cui l'escara non è stata rimossa dopo la prima applicazione. Non è raccomandata una successiva seconda applicazione.

Popolazioni particolari

Danno renale

Non vi sono dati disponibili sull'uso in pazienti con danno renale. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Compromissione epatica

Non vi sono dati disponibili sull'uso in pazienti con compromissione epatica. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Pazienti anziani

L'esperienza in pazienti anziani (di età >65 anni) è limitata. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo trattamento nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

L'uso di questo medicinale non è indicato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Uso cutaneo.

Prima dell'uso, la polvere deve essere miscelata con il gel per formare un gel uniforme. Per le istruzioni sulla miscelazione, vedere paragrafo 6.6.

Dopo essere stato miscelato, il gel deve essere applicato a una ferita umida, pulita, priva di cheratina (da cui sono state rimosse le vesciche).

Ogni flaconcino, gel o gel ricostituito è solo per uso singolo.

I medicinali applicati per via topica (come l'argento sulfadiazina o il povidone-iodio) sulla ferita devono essere rimossi e la ferita deve essere pulita prima dell'applicazione del gel, poiché la presenza di medicinali o residui all'interno dell'escara ne limita l'attività, riducendone l'efficacia.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima dell'applicazione, vedere paragrafo 6.6.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Quando si mescola la polvere del medicinale con il gel, è necessario adottare precauzioni appropriate per la manipolazione, indossando guanti, indumenti protettivi, occhiali di sicurezza e mascherina chirurgica (vedere paragrafo 4.4). La polvere non deve essere inalata, vedere paragrafo 6.6.

Preparazione del paziente e dell'area della ferita

Può essere trattata con questo medicinale un'area della ferita non superiore al 15% della TBSA (vedere anche paragrafo 4.4, Coagulopatia).

- Lo sbrigliamento per via enzimatica è una procedura dolorosa che richiede un'adeguata analgesia e/o anestesia.
- Almeno 15 minuti prima dell'applicazione di NexoBrid, si deve iniziare un trattamento del dolore in base alle pratiche comuni per la sostituzione di medicazioni di grandi dimensioni.
- Pulire a fondo la ferita e rimuovere lo strato superficiale di cheratina o le vesciche dalla sua area, in quanto la cheratina isola l'escara dal contatto diretto con il gel e ne impedisce la rimozione.
- Applicare per 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.
- Rimuovere tutti i medicinali antibatterici applicati per via topica prima di applicare il gel. I medicinali antibatterici rimanenti possono limitare l'attività di NexoBrid riducendone l'efficacia.
- Circondare l'area dalla quale si desidera rimuovere l'escara con una barriera adesiva formata da un unguento sterile a base di paraffina applicandolo alcuni centimetri all'esterno dell'area da trattare (usando un dispenser). Lo strato di paraffina non deve entrare in contatto con la zona da trattare per evitare di coprire l'escara, isolandola dal contatto diretto con il gel.

Per impedire che la pelle abrasa si irriati attraverso il contatto involontario con il gel, e per impedire emorragie, lesioni acute come lacerazioni o incisioni escarotiche possono essere protette con uno strato di unguento grasso sterile (ad esempio con una garza al petrolato).

- Spruzzare una soluzione isotonica sterile di cloruro di sodio a 9 mg/ml (0,9%) sulla ferita da ustione. La ferita deve essere mantenuta umida durante tutta la procedura di applicazione.

Applicazione del gel

- Inumidire l'area da trattare mediante applicazione di soluzione fisiologica sterile sull'area delineata da una barriera adesiva realizzata con unguento grasso.
- Entro 15 minuti dalla miscelazione, il gel deve essere applicato per via topica alla ferita da ustione umida, in uno spessore di 1,5-3 millimetri.
- La ferita deve quindi essere coperta con una medicazione oclusiva in film sterile che aderisca alla barriera adesiva sterile applicata in base alle istruzioni precedenti (vedere *Preparazione del paziente e dell'area della ferita*). Il gel deve riempire l'intera medicazione oclusiva, sotto la quale non deve essere presente aria. Premendo delicatamente la medicazione oclusiva nel punto di contatto con la barriera adesiva si garantisce l'adesione tra il film oclusivo e la barriera adesiva sterile in modo che il gel sia incluso totalmente nell'area da trattare.
- La ferita medicata deve essere coperta da una medicazione soffice, spessa e non stretta, tenuta in posizione da una benda.
- La medicazione deve rimanere al suo posto per 4 ore.

Rimozione del gel

- La rimozione di questo medicinale è una procedura dolorosa che richiede un'adeguata analgesia e/o anestesia. Somministrare a scopo preventivo medicinali analgesici appropriati almeno 15 minuti prima dell'applicazione del gel.
- Dopo 4 ore di trattamento con il medicinale, rimuovere la medicazione oclusiva con tecniche asettiche.
- La barriera adesiva deve essere rimossa usando uno strumento sterile a margini arrotondati (come un abbassalingua).
- Rimuovere l'escara dissolta dalla ferita eliminandola con uno strumento sterile a margini arrotondati.
- Pulire a fondo la ferita dapprima con una garza o un fazzoletto asciutti, sterili e di ampie dimensioni, in seguito con una garza o un fazzoletto sterili immersi in una soluzione isotonica sterile di cloruro di sodio a 9 mg/ml (0,9%). Strofinare l'area trattata fino alla comparsa di una superficie rosea con puntini sanguinanti o di un tessuto biancastro. Lo strofinamento non rimuove l'escara aderente alle zone in cui non si è dissolta.
- Applicare per altre 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.

Cura della ferita dopo lo sbrigliamento

- Coprire immediatamente l'area sbrigliata con medicazioni temporanee o permanenti per impedire l'essiccamento e/o la formazione di pseudoescare e/o infezioni.
- Prima di applicare una copertura cutanea permanente o un sostituto cutaneo a una zona sbrigliata di recente per via enzimatica, applicare una medicazione bagnata-asciutta.
- Prima di applicare trapianti o medicazioni primarie, pulire il letto sbrigliato e rinnovarlo spazzolandolo o raschiandolo per permettere l'adesione della medicazione.
- Le ferite che presentano aree con ustioni profonde e a spessore completo devono essere sottoposte ad autoinnesto il più rapidamente possibile dopo lo sbrigliamento con il medicinale. Si deve prendere in considerazione anche il posizionamento di coperture cutanee permanenti (ad es., autoinnesti) su ferite profonde a spessore parziale subito dopo lo sbrigliamento con il medicinale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, all'ananas o alla papaina (vedere anche paragrafo 4.4), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità

Deve essere presa in considerazione la possibilità che questo medicinale (un prodotto proteico) causi sensibilizzazione. Sono stati segnalati casi di gravi reazioni allergiche, tra cui l'anafilassi (con manifestazioni quali eruzione cutanea, eritema, ipotensione e tachicardia), nei pazienti sottoposti a sbrigliamento con il trattamento (vedere paragrafo 4.8). In questi casi, un nesso causale con il medicinale è stato ritenuto possibile. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione una possibile allergia a medicinali assunti in concomitanza come analgesici oppioidi.

Reazioni allergiche conseguenti all'inalazione di bromelina (incluse reazioni anafilattiche e altre reazioni di tipo immediato con manifestazioni quali broncospasmo, angioedema, orticaria e reazioni mucosali e gastrointestinali) sono state segnalate in letteratura. Non sono emersi rischi occupazionali da uno studio inteso a valutare la quantità di particelle volatili durante la preparazione del gel di NexoBrid.

Inoltre, sono state segnalate una reazione allergica cutanea di tipo ritardato (cheilite) dopo esposizione dermica a lungo termine (collutorio) ed una sospetta sensibilizzazione a seguito di esposizione orale e di ripetuta esposizione occupazionale delle vie aeree.

Prima della somministrazione, è necessario stabilire se il paziente presenti anamnesi di allergia (vedere paragrafi 4.3 e 6.6).

Esposizione cutanea

In caso di esposizione cutanea, il medicinale deve essere lavato via con acqua per ridurre la probabilità di sensibilizzazione cutanea (vedere paragrafo 6.6).

Sensibilità crociata

Sensibilità crociata tra bromelina, papaina, proteine del lattice (nota come sindrome lattice-frutta), veleno d'ape e polline di olivo è stata segnalata in letteratura.

Analgesia

Lo sbrigliamento per via enzimatica è una procedura dolorosa che può essere avviata solo dopo l'applicazione di un'adeguata analgesia e/o anestesia.

Ferite da ustione per le quali questo medicinale non è raccomandato

Questo trattamento non è raccomandato in:

- ferite da ustione penetranti nelle quali materiali estranei (ad es., impianti, pacemaker e shunt) e/o strutture vitali (ad es., grandi vasi, occhi) sono o possono essere esposti durante lo sbrigliamento
- ferite da ustione chimica
- ferite contaminate da sostanze radioattive o da altre sostanze pericolose, per evitare reazioni imprevedibili con il prodotto e ridurre il rischio di diffusione della sostanza nociva
- ustioni del piede in pazienti diabetici e pazienti con patologia vascolare ostruttiva
- ustioni elettriche.

Ustioni per le quali l'esperienza è limitata o assente

Non vi è esperienza sull'uso di questo medicinale in ustioni perineali e genitali.

Uso in pazienti con malattie cardiopolmonari e polmonari

Questo medicinale deve essere usato con cautela in pazienti con malattie cardiopolmonari e polmonari inclusi traumi polmonari da ustione e sospetti traumi polmonari da ustione.

Ferite da ustione sul viso

Casi di utilizzo di questo medicinale in ferite da ustione sul viso sono stati riportati in letteratura con esito positivo. Gli specialisti in chirurgia delle ustioni che non abbiano esperienza nell'uso di questo medicinale non devono iniziare a usarlo sulle ferite da ustione sul viso. Il trattamento deve essere usato con cautela in tali pazienti.

Protezione degli occhi

Deve essere evitato il contatto diretto con gli occhi. Gli occhi devono essere attentamente protetti durante il trattamento delle ustioni facciali utilizzando un unguento oftalmico oleoso sugli occhi e un unguento a base di petrolio a barriera adesiva nell'area circostante, per isolare e coprire gli occhi con un film occlusivo.

In caso di esposizione degli occhi, irrigarli con abbondanti quantità d'acqua per almeno 15 minuti. Si raccomanda di effettuare un esame oftalmologico prima e dopo lo sbrigliamento.

Assorbimento sistemico

Il concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina è assorbito in modo sistemico dalle ferite da ustione (vedere paragrafo 5.2).

Vi sono dati farmacocinetici limitati in pazienti con una TBSA superiore al 15%. Alla luce di considerazioni sulla sicurezza (vedere anche paragrafo 4.4, Coagulopatia), questo medicinale non deve essere applicato a più del 15% della superficie corporea totale (TBSA).

Prevenzione delle complicanze della ferita

Quando si usa questo medicinale si devono seguire i principi generali di cura corretta delle ferite da ustione. Essi includono una appropriata copertura della ferita per proteggere il tessuto esposto (vedere paragrafo 4.2).

In studi clinici, le ferite con residui dermici visibili sono state lasciate guarire mediante epitelizzazione spontanea. In diversi casi, non si è verificata una guarigione adeguata, ed è stato necessario ricorrere a un autoinnesto in tempi successivi, con conseguente ritardo nella chiusura della ferita, che può associarsi a un aumento del rischio di complicanze correlate alla ferita stessa. Le ferite che presentano aree con ustioni profonde e a spessore completo che non guariscono tempestivamente mediante epitelizzazione spontanea, quindi, devono essere sottoposte ad autoinnesto il più rapidamente possibile dopo lo sbrigliamento con NexoBrid (vedere paragrafo 5.1). Si deve anche prendere in considerazione il posizionamento di coperture cutanee permanenti (ad es., autoinnesti) su ferite profonde a spessore parziale subito dopo lo sbrigliamento con NexoBrid (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Come nel caso dello sbrigliamento chirurgico del letto di una ferita, per impedire l'essiccamento e/o la formazione di pseudoescare e/o infezioni, l'area sbrigliata deve essere coperta immediatamente con sostituti cutanei temporanei o permanenti o con medicazioni. Quando si applica una copertura cutanea permanente (ad es., autoinnesti), o un sostituto cutaneo temporaneo (ad es., un allotrapianto) a una zona sbrigliata di recente per via enzimatica, si deve prestare attenzione a pulire e rinnovare il letto sbrigliato, ad es., spazzolandolo o raschiandolo per permettere l'adesione della medicazione.

Coagulopatia

In seguito a somministrazione orale di bromelina, sono stati riportati in letteratura possibili effetti di riduzione dell'aggregazione piastrinica e dei livelli plasmatici di fibrinogeno e di un moderato aumento del tempo di tromboplastina parziale e di protrombina. I dati *in vitro* e su animali

suggeriscono che la bromelina possa anche promuovere la fibrinolisi. Durante lo sviluppo clinico di questo medicinale non vi sono state indicazioni di un aumento della tendenza al sanguinamento o di sanguinamento nel sito di sbrigliamento.

Il trattamento non deve essere utilizzato nei pazienti con disturbi non controllati della coagulazione. Deve essere utilizzato con cautela nei pazienti trattati con terapia anticoagulante o con altri medicinali che influiscono sulla coagulazione, e nei pazienti con basse conte piastriniche e aumento del rischio emorragico per altre cause, quali ulcere peptiche e sepsi. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio per identificare possibili segni di anomalie della coagulazione ed emorragia.

Monitoraggio clinico

Oltre al monitoraggio abituale dei pazienti ustionati (che include segni vitali, stato di volume/acqua/elettroliti, conta ematica completa, livello di albumina sierica e di enzimi epatici), i pazienti trattati con questo medicinale devono essere monitorati per identificare:

- Aumento della temperatura corporea.
- Segni di processi infiammatori e infettivi locali e sistemici.
- Condizioni che potrebbero essere precipitate o aggravate dalla premedicazione analgesica (ad es., dilatazione gastrica, nausea e rischio di vomito improvviso, stipsi) o dalla profilassi antibiotica (ad es., diarrea).
- Segni di reazioni allergiche locali o sistemiche.
- Effetti possibili sull'emostasi (vedere sopra).

Rimozione dei medicinali antibatterici applicati per via topica prima dell'applicazione di NexoBrid

Tutti i medicinali antibatterici applicati per via topica devono essere rimossi prima di applicare questo medicinale. I medicinali antibatterici rimanenti limitano l'attività del medicinale riducendone l'efficacia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Medicinali che influiscono sulla coagulazione

In seguito a somministrazione orale di bromelina sono stati riportati come possibili effetti una riduzione dell'aggregazione piastrinica e dei livelli plasmatici di fibrinogeno e un moderato aumento del tempo di tromboplastina parziale e di protrombina. I dati *in vitro* e su animali suggeriscono che la bromelina possa anche promuovere la fibrinolisi. È quindi necessario prestare attenzione ed eseguire un monitoraggio quando si prescrivono medicinali concomitanti che influiscono sulla coagulazione (vedere anche paragrafo 4.4).

Substrati del CYP2C8 e del CYP2C9

Questo medicinale, una volta assorbito, inibisce i citocromi P 450 2C8 (CYP2C8) e P450 29 (CYP2C9). Si deve tenere conto di questo fatto quando questo medicinale viene utilizzato in pazienti che ricevono substrati del CYP2C8 (tra cui amiodarone, amodiachina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazone, repaglinide, rosiglitazone, sorafenib e torasemide) e substrati del CYP2C9 (tra cui ibuprofene, tolbutamide, glipizide, losartan, elocoxib, warfarin e fenitoina).

Medicinali antibatterici topici

I medicinali antibatterici applicati per via topica (ad es., argento sulfadiazina o il povidone-iodio) possono ridurre l'efficacia di questo medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Fluorouracile e vincristina

La bromelina può stimolare l'azione del fluorouracile e della vincristina. I pazienti devono essere monitorati per aumentata tossicità.

ACE-inibitori

La bromelina può stimolare l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori, causando una riduzione della pressione arteriosa superiore al previsto. La pressione arteriosa deve essere monitorata nei pazienti che ricevono gli ACE-inibitori.

Benzodiazepine, barbiturici, narcotici e antidepressivi

La bromelina può aumentare la sonnolenza causata da alcuni medicinali (ad es., benzodiazepine, barbiturici, narcotici e antidepressivi). Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si somministrano tali prodotti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di un concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non sono sufficienti a dimostrare adeguatamente la possibilità che questo medicinale interferisca con lo sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3).

Questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza in quanto non è stata stabilita la sicurezza del suo impiego in tale condizione.

Allattamento

Non è noto se il concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 4 giorni dall'inizio dell'applicazione di NexoBrid.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi per stabilire gli effetti di questo medicinale sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono piresia/ipertermia transitoria e dolore locale (incidenza rispettivamente del 15,2% e del 4,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia relativa alla frequenza utilizzata qui di seguito: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La frequenza delle reazioni avverse presentate di seguito è relativa all'uso di questo medicinale per la rimozione dell'escara di ustioni profonde a spessore parziale o completo in un regime che prevede profilassi antibatterica locale, analgesia raccomandata e copertura per 4 ore dell'area della ferita dopo applicazione del trattamento con una medicazione oclusiva per il contenimento di NexoBrid sulla ferita.

Infezioni ed infestazioni

Comune: Infezione della ferita*

Disturbi del sistema immunitario

Comune: Reazioni allergiche non gravi, quali eruzione cutanea^a

Non nota: Gravi reazioni allergiche inclusa l'anafilassi^a

Patologie cardiache

Comune: Tachicardia*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Complicanze della ferita*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: Piressia/ipertermia*

Comune: Dolore locale*

* vedere di seguito Descrizione di reazioni avverse selezionate

^a vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Piressia/ipertermia

Negli studi aggregati MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02, che hanno previsto un trattamento con antibatterico, secondo la pratica abituale, dell'area ustionata prima e dopo l'applicazione di questo medicinale (vedere paragrafo 4.2), sono state segnalate piressia o ipertermia nel 15,2% dei pazienti trattati con esso e nell'11,3% dei pazienti di controllo trattati con la terapia standard (*Standard Of Care*, SOC).

Nei primi studi che non hanno previsto un trattamento con antibatterico (studi MW2001-10-03 e MW2002-04-01), piressia o ipertermia sono state segnalate nel 35,1% dei pazienti trattati con NexoBrid rispetto all'8,6% dei pazienti trattati con SOC.

Dolore locale

Negli studi aggregati MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02, in cui il trattamento con il medicinale includeva l'analgesia preventiva raccomandata, utilizzata abitualmente in caso di sostituzione di medicazioni di grandi dimensioni in pazienti ustionati (vedere paragrafo 4.2), è stato segnalato dolore nel 4,0% dei pazienti trattati con il medicinale e nel 3,8% dei pazienti di controllo trattati con SOC.

Nei primi studi, in cui ai pazienti trattati con il medicinale è stata fornita analgesia solo su richiesta, è stato segnalato dolore nel 23,4% dei pazienti trattati con il medicinale e nel 5,7% nel gruppo trattato con SOC.

Infezione della ferita

Negli studi combinati che hanno previsto un trattamento con antibatterico, secondo la pratica abituale, dell'area ustionata prima e dopo l'applicazione del medicinale (studi MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), l'incidenza di infezione della ferita è stata del 5,4% nel gruppo di pazienti trattati con il medicinale e dell'8,1% nel gruppo di pazienti trattati con SOC.

Negli studi aggregati condotti prima dell'introduzione del trattamento abituale dell'area ustionata con antibatterico (studi MW2001-10-03 e MW2002-04-01), l'incidenza di infezione della ferita è stata del 7,8% nel gruppo di pazienti trattati con il medicinale e dello 0% nel gruppo di pazienti trattati con SOC.

Complicanze della ferita

Le complicanze delle ferite riportate comprendono: aumento della profondità della ferita, essiccamento della ferita, riapertura della ferita, perdita/fallimento del trapianto, ed ematoma intradermico locale.

I valori di incidenza segnalati negli studi aggregati di fase II e III (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), condotti su un totale di 300 pazienti trattati con NexoBrid e 195 pazienti trattati con SOC, sono stati i seguenti: complicanze della ferita: 3% nei pazienti trattati con NexoBrid e 1,5% nei pazienti trattati con SOC; perdita/fallimento del trapianto cutaneo: 3% nei pazienti trattati con NexoBrid e 2,5% nei pazienti trattati con SOC; decomposizione della ferita: 1% sia nei pazienti trattati con NexoBrid sia in quelli trattati con SOC; ematoma intradermico locale: 0,7% nei pazienti trattati con NexoBrid e nessun caso nei pazienti trattati con SOC.

Tachicardia

Negli studi combinati di fase II e III (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), il 2,7% dei pazienti ha manifestato tachicardia in prossimità al trattamento con NexoBrid. Anche cause alternative di tachicardia (ad es. la condizione generale di ustione, procedure dolorose, febbre e disidratazione) devono essere prese in considerazione.

Popolazione pediatrica

I dati sulla sicurezza d'impiego nella popolazione pediatrica sono limitati. Sulla base di questi dati, si prevede che il profilo globale di sicurezza nei bambini di età superiore a 4 anni e negli adolescenti sia simile al profilo negli adulti. Questo medicinale non è indicato per l'uso nei pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito di uno studio clinico, il trattamento con concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina, preparati nel rapporto polvere:gel 1:5 (0,16 g per 1 g di gel miscelato), in pazienti con ustioni profonde a spessore parziale o completo, non ha evidenziato risultati di sicurezza significativamente diversi rispetto al trattamento con concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina preparati nel rapporto polvere:gel 1:10 (0,09 g per 1 g di gel miscelato).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati per il trattamento di ferite e ulcere, enzimi proteolitici; codice ATC: D03BA03

Meccanismo d'azione

La miscela di enzimi contenuti in questo medicinale scioglie l'escara di una ferita da ustione. I componenti specifici responsabili di questo effetto non sono stati identificati. Il costituente principale è la bromelina del gambo d'ananas.

Efficacia e sicurezza clinica

Durante lo sviluppo clinico, sono stati trattati in totale 467 pazienti con il concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina.

Studio DETECT (MW2010-03-02) - (fase IIIb)

Questo studio a tre bracci randomizzato, controllato, multicentrico, internazionale, in cieco per il valutatore, era inteso a dimostrare la superiorità del trattamento con questo medicinale rispetto a un gel veicolo (placebo) di controllo e al trattamento con SOC, in soggetti adulti ospedalizzati con DPT e/o ustioni termiche FT con interessamento di >3% della TBSA e con ferite da ustioni totali non superiori al 30% della TBSA. La percentuale media di TBSA interessata dalle ferite target (*target wound*, TW) era del 6% circa.

Le analisi sono state programmate in fasi successive. La prima analisi è stata condotta al termine della fase acuta (dal basale fino ai 3 mesi trascorsi dal momento in cui l'ultimo paziente ha raggiunto la chiusura completa delle ferite), mentre la seconda analisi è stata condotta in seguito al raggiungimento da parte dell'ultimo paziente della visita di follow-up a 12 mesi.

In totale, 175 soggetti (coorte *intent to treat*) sono stati randomizzati in un rapporto di 3:3:1 (medicinale:SOC:gel veicolo), e 169 soggetti sono stati trattati. I pazienti nel braccio di trattamento SOC sono stati trattati mediante SOC chirurgica e/o non chirurgica, a discrezione dello sperimentatore.

Complessivamente, i dati demografici dei soggetti e le caratteristiche delle ferite al basale sono risultati paragonabili nei diversi bracci dello studio. L'intervallo di età era di 18-75 anni nel gruppo trattato con il medicinale, di 18-72 anni nel gruppo SOC e di 18-70 anni nel gruppo gel veicolo. Nello studio sono stati arruolati 16 pazienti di età ≥ 65 anni (9,1%). 7 pazienti (9,3%) nel braccio di trattamento con il medicinale, 5 pazienti (6,7%) nel braccio SOC e 4 pazienti (16%) nel braccio gel veicolo. L'età media nei 3 bracci era pari a 41 anni, e le percentuali di soggetti di sesso maschile erano del 65%, 79% e 60% rispettivamente nei bracci di trattamento con il medicinale, SOC e gel veicolo (placebo). Per TW si intendeva l'area ustionata da trattare (rimozione dell'escara) con NexoBrid, SOC o gel veicolo. A livello di paziente, la TBSA percentuale media delle TW era del 6,28% per i pazienti nel braccio di trattamento con il medicinale, del 5,91% nel braccio SOC e del 6,53% nel braccio gel veicolo (in media, 1,7 TW per soggetto).

L'endpoint primario era l'incidenza di rimozione completa (>95%) dell'escara rispetto al gel veicolo. Gli endpoint secondari comprendevano il tempo alla rimozione completa dell'escara, la riduzione del carico chirurgico e la perdita ematica correlata allo sbrigliamento rispetto alla SOC. Il tempo alla chiusura completa della ferita e le valutazioni estetiche e funzionali a lungo termine secondo la scala MVSS (*Modified Vancouver Scar Scale*) dopo il periodo di follow-up di 12 mesi, sono stati analizzati come endpoint di sicurezza.

Incidenza di rimozione completa dell'escara nello studio DETECT

	NexoBrid (ER/N)	Gel veicolo (ER/N)	valore P
Incidenza di rimozione completa dell'escara	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	<0,0001

ER = rimozione dell'escara

Rispetto alla SOC, il trattamento con il medicinale ha determinato riduzioni significative in termini di incidenza di rimozione chirurgica dell'escara (escissione tangenziale, minore, tramite avulsione, Versajet e/o mediante dermoabrasione), tempo alla rimozione completa dell'escara e perdita ematica effettiva correlata alla rimozione dell'escara, come illustrato di seguito. È stata osservata un'efficacia simile in termini di rimozione dell'escara anche nella popolazione anziana.

Incidenza di escissione chirurgica dell'escara, tempo alla rimozione completa dell'escara e perdita ematica nello studio DETECT

	NexoBrid (N=75)	SOC (N=75)	valore P
Incidenza di escissione chirurgica (numero di soggetti)	4,0% (3)	72,0% (54)	<0,0001
Tempo mediano alla rimozione completa dell'escara	1,0 giorni	3,8 giorni	<0,0001
Perdita ematica correlata alla rimozione dell'escara ^a	14,2 ± 512,4 mL	814,5 ± 1020,3 mL	<0,0001

^a La perdita ematica effettiva (ABL) è calcolata utilizzando il metodo illustrato da McCullough (2004):

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

EBV = volemia stimata: 70 cm³/kg*peso (kg); (Hb_{prima} - Hb_{dopo}) = variazione dell'Hb durante il processo di rimozione dell'escara; V_{WB} = volume [mL] di sangue intero trasfuso durante il processo di rimozione dell'escara; V_{PC} = volume [mL] di emazie concentrate trasfuse durante il processo di rimozione dell'escara.

Documento originale: relazione sullo studio clinico MW2010-03-02, Tabella 14.2.4.1

Dati a lungo termine (12 mesi)

Lo studio di fase III DETECT ha previsto un follow-up a lungo termine per le valutazioni estetiche e funzionali. A 12 mesi, la valutazione delle cicatrici mediante la scala MVSS (*Modified Vancouver Scar Score*) ha evidenziato esiti paragonabili tra medicinale, SOC e gel veicolo, con punteggi medi pari rispettivamente a 3,70, 5,08 e 5,63. Le analisi statistiche hanno dimostrato la non inferiorità (margine di non inferiorità predefinito pari a 1,9 punti) del trattamento con il medicinale rispetto alla SOC (p <0,0027).

Le valutazioni della funzionalità e della qualità della vita (QOL) a 12 mesi sono risultate simili tra i gruppi di trattamento. I punteggi medi della scala LEFS (*Lower Extremity Functional Scale*) sono risultati simili per il medicinale e la SOC (e lievemente inferiori per il gel veicolo). I punteggi QuickDASH medi sono risultati simili per SOC e gel veicolo, e leggermente inferiori per il medicinale. Le valutazioni dell'intervallo di movimento (*range of motion*, ROM) hanno evidenziato risultati simili per il medicinale e la SOC, con una percentuale più alta di pazienti con anomalie del punteggio del ROM nel gruppo gel veicolo. La QOL a lungo termine, misurata mediante la scala analogico-visiva (*visual analogue scale*, VAS) EQ-5D e il questionario BSHS-B (*Burn Specific Health Scale-Brief*), è risultata simile tra bracci di trattamento.

Sicurezza cardiaca

In un sottostudio di sicurezza cardiaca sono stati utilizzati gli ECG di un massimo di 150 pazienti per valutare i potenziali effetti del medicinale sui parametri ECG. Dallo studio non è emerso alcun effetto evidente del medicinale sulla frequenza cardiaca, sull'intervallo PR, sulla durata del complesso (depolarizzazione cardiaca) né sulla ripolarizzazione cardiaca (QTc). Non sono emerse nuove alterazioni morfologiche dell'ECG clinicamente rilevanti, in grado di destare preoccupazione.

Studio MW2004-02-11 (fase III)

In questo studio di conferma randomizzato, multicentrico, internazionale, in aperto, di fase III, il medicinale è stato valutato rispetto alla SOC in pazienti ospedalizzati con ustioni termiche profonde a spessore parziale o completo sul 5-30% della TBSA, ma con ferite da ustioni totali non superiori al 30% della TBSA. L'estensione media delle TW trattate, espressa in percentuale della TBSA, era pari a 5,1±3,5 per il medicinale e 5,2±3,4 per la SOC.

La terapia standard consisteva nell'escissione chirurgica primaria e/o nello sbrigliamento non chirurgico usando medicinali topici per indurre la macerazione e l'autolisi dell'escara in base alla pratica standard di ciascun centro di studio.

L'intervallo di età nel gruppo trattato con il medicinale era di 4,4-55,7 anni. L'intervallo di età nel gruppo SOC era di 5,1-55,7 anni.

L'efficacia della rimozione dell'escara è stata valutata determinando la percentuale dell'area della ferita su cui era rimasta l'escara, che ha necessitato di una rimozione successiva mediante escissione o dermoabrasione, e la percentuale di ferite che ha necessitato di rimozione chirurgica.

L'effetto del momento della rimozione dell'escara è stato valutato in pazienti in cui il trattamento era riuscito (rimozione di almeno il 90% dell'escara in tutte le ferite combinate di un paziente), determinando il tempo trascorso dalla lesione e dal consenso informato alla rimozione.

Gli endpoint co-primari dell'analisi di efficacia erano:

- la percentuale di ferite profonde a spessore parziale che hanno necessitato di escissione o dermoabrasione, e
- la percentuale di ferite profonde a spessore parziale sottoposte ad autotrapianto.

È stato possibile valutare il secondo endpoint co-primario solo per le ferite profonde a spessore parziale senza aree a spessore completo in quanto le ustioni a spessore completo necessitano sempre di un trapianto.

I dati di efficacia prodotti in questo studio per tutti i gruppi di età combinati e l'analisi di un sottogruppo relativo ai bambini e agli adolescenti sono riassunti di seguito.

	NexoBrid	SOC	valore P
Ferite profonde a spessore parziale che hanno necessitato di escissione/dermoabrasione (chirurgica)			
Numero di ferite	106	88	
% di ferite che hanno necessitato di chirurgia	15,1%	62,5%	<0,0001
% dell'area della ferita escissa o dermoabrasa ¹ (media ± DS)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Ferite profonde a spessore parziale sottoposte ad autoinnesto*			
Numero di ferite	106	88	
% di ferite sottoposte ad autoinnesto	17,9%	34,1%	0,0099
% dell'area della ferita sottoposta ad autotrapianto (media ± DS)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Ferite profonde a spessore parziale e/o completo che hanno necessitato di escissione/dermoabrasione (chirurgica)			
Numero di ferite	163	170	
% di ferite che hanno necessitato di chirurgia	24,5%	70,0%	<0,0001
% dell'area della ferita escissa o dermoabrasa ¹ (media ± DS)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tempo per completare la chiusura della ferita (tempo dal MCI**)			
Numero di pazienti ²	70	78	
Giorni alla chiusura dell'ultima ferita (media ± DS)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tempo alla rimozione riuscita dell'escara			
Numero di pazienti	67	73	
Giorni (media ± DS) dalla lesione	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Giorni (media ± DS) dal consenso	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Pazienti per cui non è stata riportata una rimozione riuscita dell'escara	7	8	

¹ Misurata alla prima seduta se vi sono state più sedute chirurgiche.

² Tutti i pazienti randomizzati per i quali erano disponibili dati sulla chiusura completa delle ferite.

*La valutazione dell'endpoint può essere effettuata solo per le ferite profonde a spessore parziale senza aree a spessore completo in quanto le ustioni a spessore completo necessitano sempre di un trapianto.

**Modulo di consenso informato

Dati a lungo termine

La formazione di cicatrici e la qualità della vita di adulti e bambini che avevano partecipato allo Studio MW2004-11-02 sono state valutate, a lungo termine, in uno studio multicentrico non interventistico, in cieco per il valutatore (MW2012-01-02).

Nello studio sono stati arruolati in totale 89 soggetti, di cui 72 soggetti adulti (>18 anni) e 17 in età pediatrica. Dal confronto delle caratteristiche basali fra i soggetti arruolati nello studio MW2012-01-02 e i soggetti non arruolati è emerso che la popolazione arruolata è rappresentativa della popolazione dello studio MW-2004-11-02.

La valutazione delle cicatrici a 2-5 anni utilizzando la scala MVSS ha dimostrato esiti paragonabili tra i gruppi dello studio, con un punteggio medio complessivo totale rispettivamente di 3,12 e 3,38 per il medicinale e la SOC (p = 0,88).

La valutazione della QOL è stata effettuata negli adulti, utilizzando il questionario SF-36. I punteggi medi per i diversi parametri sono risultati simili per il medicinale rispetto al gruppo SOC. Il punteggio complessivo per la componente fisica (rispettivamente 51,1 e 51,3) e il punteggio complessivo per la componente mentale (rispettivamente 51,8 vs. 49,1) sono risultati paragonabili tra il gruppo trattato con il medicinale e il gruppo SOC.

Popolazione pediatrica

I dati di efficacia per i bambini e gli adolescenti generati da un'analisi di sottogruppi dei dati relativi allo studio MW2004-11-02 sono riassunti nella tabella seguente. I dati disponibili sono limitati e questo medicinale non deve essere utilizzato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

	NexoBrid	SOC	valore P
Ferite profonde a spessore parziale che hanno necessitato di escissione/dermoabrasione (chirurgica)			
Numero di ferite	23	22	
% di ferite che hanno necessitato di chirurgia	21,7%	68,2%	0,0017
% dell'area della ferita escissa o dermoabrasa ¹ (media ± DS)	7,3% ± 15,7	64,9% ± 46,4	<0,0001
Ferite profonde a spessore parziale sottoposte ad autotrapianto*			
Numero di ferite	23	22	
% di ferite sottoposte ad autoinnesto	21,7%	31,8%	0,4447
% dell'area della ferita sottoposta ad autoinnesto (media ± DS)	6,1% ± 14,7	24,5% ± 40,6	0,0754
Ferite profonde a spessore parziale e/o completo che hanno necessitato di escissione/dermoabrasione (chirurgica)			
Numero di ferite	29	41	
% di ferite che hanno necessitato di chirurgia	20,7%	78%	<0,0001
% dell'area della ferita escissa o dermoabrasa ¹ (media ± DS)	7,9% ± 17,6	73,3% ± 41,1	<0,0001
Tempo per completare la chiusura della ferita (tempo dal MCI**)			
Numero di pazienti ²	14	15	
Giorni alla chiusura dell'ultima ferita (media ± DS)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tempo alla rimozione riuscita dell'escara			

Numero di pazienti	14	15	
Giorni (media \pm DS) dalla lesione	1,9 \pm 0,8	8,1 \pm 6,3	<0,0001
Giorni (media \pm DS) dal consenso	0,9 \pm 0,7	6,5 \pm 5,9	<0,0001
Pazienti per cui non è stata riportata una rimozione riuscita dell'escara	0	1	

¹ Misurata alla prima seduta se vi sono state più sedute chirurgiche.

² Tutti i pazienti randomizzati per i quali erano disponibili dati sulla chiusura completa delle ferite.

*La valutazione dell'endpoint può essere effettuata solo per le ferite profonde a spessore parziale senza aree a spessore completo in quanto le ustioni a spessore completo necessitano sempre di un trapianto.

** Modulo di consenso informato

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con questo medicinale in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle ustioni della superficie corporea esterna (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Studi combinati di fase III (studi MW2010-03-02 e MW2004-02-11)

Analisi dei dati relativi alla chiusura delle ferite

Nello studio DETECT (MW2010-03-02), il tempo medio misurato alla chiusura completa della ferita è stato pari a 29,35 giorni [DS: 19,33] e 27,77 giorni [DS: 19,83] rispettivamente per i bracci di trattamento con il medicinale e con SOC (tempo mediano stimato: 27 giorni per il medicinale vs. 28 giorni per SOC). È stata confermata la non inferiorità (margine di non inferiorità posto a 7 giorni) del braccio di trattamento con NexoBrid rispetto alla SOC (p = 0,0003).

I risultati da dati combinati sulla chiusura delle ferite emersi da entrambi gli studi di fase III hanno confermato la non inferiorità del medicinale rispetto alla SOC sulla base di un margine di non inferiorità posto a 7 giorni. Sulla base dei dati combinati dello studio DETECT e dello studio MW2004-02-11, il tempo alla chiusura completa delle ferite) è risultato lievemente superiore nel gruppo trattato con il medicinale rispetto al gruppo SOC, quando calcolato utilizzando i dati effettivi (media: 31,7 giorni con il medicinale vs. 29,8 giorni con SOC) oppure stimato secondo il metodo di Kaplan-Meier (mediana: 30,0 giorni vs. 25,0 giorni. Il tempo alla chiusura completa della ferita era meno di 7 giorni più lungo per il medicinale rispetto alla SOC (p per non inferiorità = 0,0006).

Eventi avversi gravi

L'analisi combinata degli studi di fase III (studi MW2010-03-02 e MW2004-02-11) ha mostrato percentuali simili (differenza <2%) di pazienti che avevano manifestato TEAE gravi nel gruppo trattato con il medicinale (8,5%; 15/177) e nel gruppo SOC (6,7%; 10/149).

I TEAE gravi riferiti con maggiore frequenza appartenevano alla classificazione per sistemi e organi "Infezioni ed infestazioni" sia per il gruppo trattato con il medicinale (2,8%) che per il gruppo SOC (2,7%).

Solo 2 eventi si sono manifestati in più di 1 paziente (si è verificata sepsi in 3 pazienti nel gruppo trattato con il medicinale e in 1 paziente nel gruppo SOC, e si è verificata infezione batterica della ferita in 2 pazienti nel gruppo trattato con il medicinale, e infezione della ferita in un paziente nel gruppo SOC).

Gli eventi avversi (gravi e non gravi) correlati a sepsi e batteriemia sono stati segnalati con un tasso di incidenza simile nel gruppo trattato con il medicinale e nel gruppo SOC, rispettivamente 2,8% per il medicinale e 2% per SOC.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Analisi esplorative di farmacocinetica sono state condotte in un sottoinsieme dei pazienti trattati con NexoBrid che avevano partecipato allo studio MW2008-09-03 e allo studio MW2010-03-02 (DETECT), utilizzando il medesimo metodo bioanalitico. La concentrazione sierica di NexoBrid è stata analizzata rispetto ai dati temporali e al numero di applicazioni del trattamento.

In seguito all'applicazione topica di questo medicinale, in tutti i pazienti è emersa evidenza di esposizione sierica sistemica. In generale, sembra essere assorbito rapidamente, con un valore T_{max} mediano pari a 4,0 ore (durata dell'applicazione del trattamento). L'esposizione a NexoBrid è stata osservata con concentrazioni sieriche quantificabili nelle 48 ore successive alla somministrazione della dose. La maggior parte dei pazienti non presentava concentrazioni quantificabili, se valutate dopo 72 ore.

La tabella seguente riporta i risultati in termini di esposizione ricavati dagli studi MW2008-09-03 e MW2010-03-02.

Non tutti i pazienti presentavano valori oltre le 4 ore, pertanto i valori di AUC_{last} per alcuni pazienti coprono unicamente 4 ore di esposizione, contro 48 ore di esposizione per altri pazienti.

In entrambi gli studi di farmacocinetica, è emersa una correlazione statisticamente significativa tra i valori sierici di C_{max} e AUC_{0-4} rispetto alla dose o alla percentuale di TBSA. Ciò è indicativo di un aumento dell'esposizione dipendente dalla dose/area di trattamento. L'impatto della profondità delle ferite trattate con il medicinale sull'esposizione sistemica è trascurabile.

Riassunto dei parametri di PK* misurati in tutti i pazienti degli studi MW2008-09-03 e MW2010-03-02

ID studio	N	T_{max} Mediana (intervallo) (h)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max}/dose$ (ng/mL/g)	AUC_{0-4} (h*ng/mL)	$AUC_{0-4}/dose$ (h*ng/mL/g)	AUC_{last} (h*ng/mL)	$AUC_{last}/dose$ (h*ng/mL/g)
Studio MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50-4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 ^a	103±48,8 ^a	2760±2870	149±147
Studio MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50-12)	200±184 (min=30,7) (max=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

*I valori sono espressi come media ± DS, ad eccezione del valore di T_{max} , espresso come mediana (min-max).

AUC_{last} = area sotto la curva all'ultimo punto temporale misurabile, AUC_{0-4} = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero al tempo di 4h, C_{max} = massima concentrazione osservata, T_{max} = tempo all'osservazione della concentrazione massima.

Distribuzione

Secondo un rapporto pubblicato, nel plasma il 50 % circa della bromelina si lega alle antiproteinasi plasmatiche umane α_2 -macroglobulina e α_1 -antichimotripsina.

Eliminazione

La durata media dell'emivita di eliminazione è risultata compresa fra le 12 e le 17 ore, il che confermerebbe la ridotta presenza sierica del medicinale 72 ore dopo il trattamento.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici e il valore dell'assorbimento non sono stati studiati nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Questo medicinale non ha causato irritazione significativa quando applicato alla pelle intatta di maialino nano, ma ha causato irritazione grave e dolore quando applicato a pelle danneggiata (abrasa).

Una singola infusione endovenosa di una soluzione preparata con NexoBrid polvere, nel maialino nano, è stata ben tollerata a dosi fino a 12 mg/kg (raggiungendo livelli plasmatici 2,5 volte superiori a quelli riscontrati dopo applicazione della dose clinica proposta a una TBSA del 15%), ma dosi superiori sono risultate chiaramente tossiche e hanno causato emorragie in diversi tessuti. Le iniezioni endovenose ripetute di dosi fino a 12 mg/kg ogni tre giorni nel maialino nano sono state ben tollerate per le prime tre iniezioni, ma sono stati osservati segni clinici gravi di tossicità (ad es., emorragie in diversi organi), in seguito alle tre iniezioni rimanenti. Tali effetti erano ancora visibili dopo il periodo di recupero di 2 settimane.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale su ratti e conigli, questo medicinale somministrato per via endovenosa non ha mostrato alcuna prova di tossicità indiretta o diretta sull'embrione/feto in via di sviluppo. I livelli di esposizione materna, tuttavia, sono stati considerevolmente inferiori a quelli riportati nella maggior parte dei casi negli ambienti clinici (10-500 volte inferiori all'AUC umana, 3-50 volte inferiori alla C_{max} umana). Poiché il medicinale è stato scarsamente tollerato dagli animali genitori, questi studi non sono considerati pertinenti per la valutazione del rischio sugli esseri umani. NexoBrid non ha mostrato alcuna attività genotossica quando esaminato nell'insieme standard di studi *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Ammonio solfato
Acido acetico

Gel

Carbomer 980
Sodio fosfato dibasico anidro
Idrossido di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico e poiché l'attività enzimatica del prodotto diminuisce progressivamente in seguito alla miscelazione, il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente dopo la preparazione (entro 15 minuti).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare in posizione verticale per mantenere il gel sul fondo del flacone , nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 g di polvere in un flaconcino (di vetro di tipo II), chiuso con un tappo in gomma (bromobutilica) e coperto da una capsula (in alluminio) e 20 g di gel in un flacone (di vetro di tipo I, in borosilicato), chiuso con un tappo in gomma e coperto da un tappo a vite (in polipropilene antimanomissione).

Confezione da 1 flaconcino di polvere e 1 flacone di gel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sono stati segnalati casi di esposizione occupazionale alla bromelina con conseguente sensibilizzazione. La sensibilizzazione potrebbe essersi verificata a causa dell'inalazione della polvere di bromelina. Le reazioni allergiche alla bromelina includono reazioni anafilattiche e altre reazioni di tipo immediato con manifestazioni quali broncospasmo, angioedema, orticaria e reazioni mucosali e gastrointestinali. Quando si mescola la polvere del medicinale con il gel, è necessario adottare precauzioni appropriate per la manipolazione, indossando guanti, indumenti protettivi, occhiali di sicurezza e mascherina chirurgica (vedere paragrafo 4.4). La polvere non deve essere inalata, vedere paragrafo 4.2.

Evitare l'esposizione accidentale degli occhi. In caso di esposizione degli occhi, irrigarli con abbondanti quantità d'acqua per almeno 15 minuti. In caso di esposizione cutanea, lavare via il medicinale con acqua.

Preparazione del gel (miscelazione della polvere con il gel)

- La polvere e il gel sono sterili. Usare una tecnica asettica quando si mescola la polvere con il gel.
- Aprire il flaconcino contenente la polvere strappando attentamente la capsula di chiusura in alluminio e togliendo il tappo in gomma.
- Quando si apre il flacone contenente il gel, verificare che l'anello antimanomissione si stacchi dal tappo del flacone. Se l'anello antimanomissione è già stato separato dal tappo prima dell'apertura, gettare il flacone contenente il gel e utilizzarne un altro nuovo.
- Trasferire la polvere nel flacone contenente il gel corrispondente.
- Miscelare a fondo la polvere e il gel fino a ottenere una miscela uniforme, di colore dal bruno chiaro al marrone chiaro. Per ottenere ciò, solitamente si devono mescolare la polvere e il gel per 1-2 minuti.
- Preparare il gel vicino al letto del paziente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/803/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Dicembre 2012

Data dell'ultimo rinnovo: 12 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NexoBrid 5 g polvere e gel per gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 5 g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina, corrispondenti, dopo miscelazione, a 0,09 g/g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina (o 5 g/55 g di gel).

Gli enzimi proteolitici sono una miscela di enzimi del gambo di *Ananas comosus* (pianta dell'ananas). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e gel per gel

La polvere ha un colore compreso tra il bianco avorio e il bruno chiaro. Il gel è trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NexoBrid è indicato per la rimozione dell'escara in adulti con ustioni termiche profonde a spessore parziale e completo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere applicato esclusivamente da operatori sanitari addestrati in centri specializzati per il trattamento delle ustioni.

Posologia

5 g di polvere in 50 g di gel sono applicati ad una zona ustionata pari al 2,5% della superficie corporea totale (TBSA) di un adulto, con uno spessore dello strato di gel di 1,5-3 mm.

Il gel non deve essere applicato a più del 15% della TBSA (vedere anche paragrafo 4.4, Coagulopatia).

Deve essere lasciato a contatto con l'ustione per un periodo di 4 ore. Vi sono dati molto limitati sull'uso di questo medicinale su aree in cui l'escara non è stata rimossa dopo la prima applicazione. Non è raccomandata una successiva seconda applicazione.

Popolazioni particolari

Danno renale

Non vi sono dati disponibili sull'uso in pazienti con danno renale. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Compromissione epatica

Non vi sono dati disponibili sull'uso in pazienti con compromissione epatica. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Pazienti anziani

L'esperienza in pazienti anziani (di età >65 anni) è limitata. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo trattamento nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

L'uso di questo medicinale non è indicato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Uso cutaneo.

Prima dell'uso, la polvere deve essere miscelata con il gel per formare un gel uniforme. Per le istruzioni sulla miscelazione, vedere paragrafo 6.6.

Dopo essere stato miscelato, il gel deve essere applicato a una ferita umida, pulita, priva di cheratina (da cui sono state rimosse le vesciche).

Ogni flaconcino, gel o gel ricostituito è solo per uso singolo.

I medicinali applicati per via topica (come l'argento sulfadiazina o il povidone-iodio) sulla ferita devono essere rimossi e la ferita deve essere pulita prima dell'applicazione del gel, poiché la presenza di medicinali o residui all'interno dell'escara ne limita l'attività, riducendone l'efficacia.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima dell'applicazione, vedere paragrafo 6.6.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Quando si mescola la polvere del medicinale con il gel, è necessario adottare precauzioni appropriate per la manipolazione, indossando guanti, indumenti protettivi, occhiali di sicurezza e mascherina chirurgica (vedere paragrafo 4.4). La polvere non deve essere inalata, vedere paragrafo 6.6.

Preparazione del paziente e dell'area della ferita

Può essere trattata con questo medicinale un'area della ferita non superiore al 15% della TBSA (vedere anche paragrafo 4.4, Coagulopatia).

- Lo sbrigliamento per via enzimatica è una procedura dolorosa che richiede un'adeguata analgesia e/o anestesia.
- Almeno 15 minuti prima dell'applicazione di NexoBrid, si deve iniziare un trattamento del dolore in base alle pratiche comuni per la sostituzione di medicazioni di grandi dimensioni.
- Pulire a fondo la ferita e rimuovere lo strato superficiale di cheratina o le vesciche dalla sua area, in quanto la cheratina isola l'escara dal contatto diretto con il gel e ne impedisce la rimozione.
- Applicare per 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.
- Rimuovere tutti i medicinali antibatterici applicati per via topica prima di applicare il gel. I medicinali antibatterici rimanenti possono limitare l'attività di NexoBrid riducendone l'efficacia.
- Circondare l'area dalla quale si desidera rimuovere l'escara con una barriera adesiva formata da un unguento sterile a base di paraffina applicandolo alcuni centimetri all'esterno dell'area da trattare (usando un dispenser). Lo strato di paraffina non deve entrare in contatto con la zona da trattare per evitare di coprire l'escara, isolandola dal contatto diretto con il gel.

Per impedire che la pelle abrasa si irriati attraverso il contatto involontario con il gel, e per impedire emorragie, lesioni acute come lacerazioni o incisioni escarotiche possono essere protette con uno strato di unguento grasso sterile (ad esempio con una garza al petrolato).

- Spruzzare una soluzione isotonica sterile di cloruro di sodio a 9 mg/ml (0,9%) sulla ferita da ustione. La ferita deve essere mantenuta umida durante tutta la procedura di applicazione.

Applicazione del gel

- Inumidire l'area da trattare mediante applicazione di soluzione fisiologica sterile sull'area delineata da una barriera adesiva realizzata con unguento grasso.
- Entro 15 minuti dalla miscelazione, il gel deve essere applicato per via topica alla ferita da ustione umida, in uno spessore di 1,5-3 millimetri.
- La ferita deve quindi essere coperta con una medicazione oclusiva in film sterile che aderisca alla barriera adesiva sterile applicata in base alle istruzioni precedenti (vedere *Preparazione del paziente e dell'area della ferita*). Il gel deve riempire l'intera medicazione oclusiva, sotto la quale non deve essere presente aria. Premendo delicatamente la medicazione oclusiva nel punto di contatto con la barriera adesiva si garantisce l'adesione tra il film oclusivo e la barriera adesiva sterile in modo che il gel sia incluso totalmente nell'area da trattare.
- La ferita medicata deve essere coperta da una medicazione soffice, spessa e non stretta, tenuta in posizione da una benda.
- La medicazione deve rimanere al suo posto per 4 ore.

Rimozione del gel

- La rimozione di questo medicinale è una procedura dolorosa che richiede un'adeguata analgesia e/o anestesia. Somministrare a scopo preventivo medicinali analgesici appropriati almeno 15 minuti prima dell'applicazione del gel.
- Dopo 4 ore di trattamento con il medicinale, rimuovere la medicazione oclusiva con tecniche asettiche.
- La barriera adesiva deve essere rimossa usando uno strumento sterile a margini arrotondati (come un abbassalingua).
- Rimuovere l'escara dissolta dalla ferita eliminandola con uno strumento sterile a margini arrotondati.
- Pulire a fondo la ferita dapprima con una garza o un fazzoletto asciutti, sterili e di ampie dimensioni, in seguito con una garza o un fazzoletto sterili immersi in una soluzione isotonica sterile di cloruro di sodio a 9 mg/ml (0,9%). Strofinare l'area trattata fino alla comparsa di una superficie rosea con puntini sanguinanti o di un tessuto biancastro. Lo strofinamento non rimuove l'escara aderente alle zone in cui non si è dissolta.
- Applicare per altre 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.

Cura della ferita dopo lo sbrigliamento

- Coprire immediatamente l'area sbrigliata con medicazioni temporanee o permanenti per impedire l'essiccamento e/o la formazione di pseudoescare e/o infezioni.
- Prima di applicare una copertura cutanea permanente o un sostituto cutaneo a una zona sbrigliata di recente per via enzimatica, applicare una medicazione bagnata-asciutta.
- Prima di applicare trapianti o medicazioni primarie, pulire il letto sbrigliato e rinnovarlo spazzolandolo o raschiandolo per permettere l'adesione della medicazione.
- Le ferite che presentano aree con ustioni profonde e a spessore completo devono essere sottoposte ad autoinnesto il più rapidamente possibile dopo lo sbrigliamento con il medicinale. Si deve prendere in considerazione anche il posizionamento di coperture cutanee permanenti (ad es., autoinnesti) su ferite profonde a spessore parziale subito dopo lo sbrigliamento con il medicinale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, all'ananas o alla papaina (vedere anche paragrafo 4.4), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità

Deve essere presa in considerazione la possibilità che questo medicinale (un prodotto proteico) causi sensibilizzazione. Sono stati segnalati casi di gravi reazioni allergiche, tra cui l'anafilassi (con manifestazioni quali eruzione cutanea, eritema, ipotensione e tachicardia), nei pazienti sottoposti a sbrigliamento con il trattamento (vedere paragrafo 4.8). In questi casi, un nesso causale con il medicinale è stato ritenuto possibile. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione una possibile allergia a medicinali assunti in concomitanza, come analgesici oppioidi.

Reazioni allergiche conseguenti all'inalazione di bromelina (incluse reazioni anafilattiche e altre reazioni di tipo immediato con manifestazioni quali broncospasmo, angioedema, orticaria e reazioni mucosali e gastrointestinali) sono state segnalate in letteratura.. Non sono emersi rischi occupazionali da uno studio inteso a valutare la quantità di particelle volatili durante la preparazione del gel di NexoBrid.

Inoltre, sono state segnalate una reazione allergica cutanea di tipo ritardato (cheilite) dopo esposizione dermica a lungo termine (collutorio) ed una sospetta sensibilizzazione a seguito di esposizione orale e di ripetuta esposizione occupazionale delle vie aeree.

Prima della somministrazione, è necessario stabilire se il paziente presenti anamnesi di allergia (vedere paragrafi 4.3 e 6.6).

Esposizione cutanea

In caso di esposizione cutanea, il medicinale deve essere lavato via con acqua per ridurre la probabilità di sensibilizzazione cutanea (vedere paragrafo 6.6).

Sensibilità crociata

Segnalata sensibilità crociata tra bromelina, papaina, proteine del lattice (nota come sindrome lattice-frutta), veleno d'ape e polline di olivo è stata segnalata in letteratura.

Analgesia

Lo sbrigliamento per via enzimatica è una procedura dolorosa che può essere avviata solo dopo l'applicazione di un'adeguata analgesia e/o anestesia.

Ferite da ustione per le quali questo medicinale non è raccomandato

Questo trattamento non è raccomandato in:

- ferite da ustione penetranti nelle quali materiali estranei (ad es., impianti, pacemaker e shunt) e/o strutture vitali (ad es., grandi vasi, occhi) sono o possono essere esposti durante lo sbrigliamento
- ferite da ustione chimica
- ferite contaminate da sostanze radioattive o da altre sostanze pericolose, per evitare reazioni imprevedibili con il prodotto e ridurre il rischio di diffusione della sostanza nociva
- ustioni del piede in pazienti diabetici e pazienti con patologia vascolare ostruttiva
- ustioni elettriche.

Ustioni per le quali l'esperienza è limitata o assente

Non vi è esperienza sull'uso di questo medicinale in ustioni perineali e genitali.

Uso in pazienti con malattie cardiopolmonari e polmonari

Questo medicinale deve essere usato con cautela in pazienti con malattie cardiopolmonari e polmonari inclusi traumi polmonari da ustione e sospetti traumi polmonari da ustione.

Ferite da ustione sul viso

Casi di utilizzo di questo medicinale in ferite da ustione sul viso sono stati riportati in letteratura con esito positivo. Gli specialisti in chirurgia delle ustioni che non abbiano esperienza nell'uso di questo medicinale non devono iniziare a usarlo sulle ferite da ustione sul viso. Il trattamento deve essere usato con cautela in tali pazienti.

Protezione degli occhi

Deve essere evitato il contatto diretto con gli occhi. Gli occhi devono essere attentamente protetti durante il trattamento delle ustioni facciali utilizzando un unguento oftalmico oleoso sugli occhi e un unguento a base di petrolio a barriera adesiva nell'area circostante, per isolare, e coprire gli occhi con un film occlusivo.

In caso di esposizione degli occhi, irrigarli con abbondanti quantità d'acqua per almeno 15 minuti. Si raccomanda di effettuare un esame oftalmologico prima e dopo lo sbrigliamento.

Assorbimento sistemico

Il concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina è assorbito in modo sistemico dalle ferite da ustione (vedere paragrafo 5.2).

Vi sono dati farmacocinetici limitati in pazienti con una TBSA superiore al 15%. Alla luce di considerazioni sulla sicurezza (vedere anche paragrafo 4.4, Coagulopatia), questo medicinale non deve essere applicato a più del 15% della superficie corporea totale (TBSA).

Prevenzione delle complicanze della ferita

Quando si usa questo medicinale si devono seguire i principi generali di cura corretta delle ferite da ustione. Essi includono una appropriata copertura della ferita per proteggere il tessuto esposto (vedere paragrafo 4.2).

In studi clinici, le ferite con residui dermici visibili sono state lasciate guarire mediante epitelizzazione spontanea. In diversi casi, non si è verificata una guarigione adeguata, ed è stato necessario ricorrere a un autoinnesto in tempi successivi, con conseguente ritardo nella chiusura della ferita, che può associarsi a un aumento del rischio di complicanze correlate alla ferita stessa. Le ferite che presentano aree con ustioni profonde e a spessore completo che non guariscono tempestivamente mediante epitelizzazione spontanea, quindi, devono essere sottoposte ad autoinnesto il più rapidamente possibile dopo lo sbrigliamento con NexoBrid (vedere paragrafo 5.1). Si deve anche prendere in considerazione il posizionamento di coperture cutanee permanenti (ad es., autoinnesti) su ferite profonde a spessore parziale subito dopo lo sbrigliamento con NexoBrid (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Come nel caso dello sbrigliamento chirurgico del letto di una ferita, per impedire l'essiccamento e/o la formazione di pseudoescare e/o infezioni, l'area sbrigliata deve essere coperta immediatamente con sostituti cutanei temporanei o permanenti o con medicazioni. Quando si applica una copertura cutanea permanente (ad es., autoinnesti), o un sostituto cutaneo temporaneo (ad es., un allotrapianto) a una zona sbrigliata di recente per via enzimatica, si deve prestare attenzione a pulire e rinnovare il letto sbrigliato, ad es., spazzolandolo o raschiandolo per permettere l'adesione della medicazione.

Coagulopatia

In seguito a somministrazione orale di bromelina, sono stati riportati in letteratura possibili effetti di riduzione dell'aggregazione piastrinica e dei livelli plasmatici di fibrinogeno e di un moderato aumento del tempo di tromboplastina parziale e di protrombina. I dati *in vitro* e su animali

suggeriscono che la bromelina possa anche promuovere la fibrinolisi. Durante lo sviluppo clinico di questo medicinale non vi sono state indicazioni di un aumento della tendenza al sanguinamento o di sanguinamento nel sito di sbrigliamento.

Il trattamento non deve essere utilizzato nei pazienti con disturbi non controllati della coagulazione. Deve essere utilizzato con cautela nei pazienti trattati con terapia anticoagulante o con altri medicinali che influiscono sulla coagulazione, e nei pazienti con basse conte piastriniche e aumento del rischio emorragico per altre cause, quali ulcere peptiche e sepsi. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio per identificare possibili segni di anomalie della coagulazione ed emorragia.

Monitoraggio clinico

Oltre al monitoraggio abituale dei pazienti ustionati (che include segni vitali, stato di volume/acqua/elettroliti, conta ematica completa, livello di albumina sierica e di enzimi epatici), i pazienti trattati con questo medicinale devono essere monitorati per identificare:

- Aumento della temperatura corporea.
- Segni di processi infiammatori e infettivi locali e sistemici.
- Condizioni che potrebbero essere precipitate o aggravate dalla premedicazione analgesica (ad es., dilatazione gastrica, nausea e rischio di vomito improvviso, stipsi) o dalla profilassi antibiotica (ad es., diarrea).
- Segni di reazioni allergiche locali o sistemiche.
- Effetti possibili sull'emostasi (vedere sopra).

Rimozione dei medicinali antibatterici applicati per via topica prima dell'applicazione di NexoBrid

Tutti i medicinali antibatterici applicati per via topica devono essere rimossi prima di applicare questo medicinale. I medicinali antibatterici rimanenti limitano l'attività del medicinale riducendone l'efficacia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Medicinali che influiscono sulla coagulazione

In seguito a somministrazione orale di bromelina sono stati riportati come possibili effetti una riduzione dell'aggregazione piastrinica e dei livelli plasmatici di fibrinogeno e un moderato aumento del tempo di tromboplastina parziale e di protrombina. I dati *in vitro* e su animali suggeriscono che la bromelina possa anche promuovere la fibrinolisi. È quindi necessario prestare attenzione ed eseguire un monitoraggio quando si prescrivono medicinali concomitanti che influiscono sulla coagulazione (vedere anche paragrafo 4.4).

Substrati del CYP2C8 e del CYP2C9

Questo medicinale, una volta assorbito, inibisce i citocromi P 450 2C8 (CYP2C8) e P450 29 (CYP2C9). Si deve tenere conto di questo fatto quando questo medicinale viene utilizzato in pazienti che ricevono substrati del CYP2C8 (tra cui amiodarone, amodiachina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazone, repaglinide, rosiglitazone, sorafenib e torasemide) e substrati del CYP2C9 (tra cui ibuprofene, tolbutamide, glipizide, losartan, elocoxib, warfarin e fenitoina).

Medicinali antibatterici topici

I medicinali antibatterici applicati per via topica (ad es., argento sulfadiazina o il povidone-iodio) possono ridurre l'efficacia di questo medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Fluorouracile e vincristina

La bromelina può stimolare l'azione del fluorouracile e della vincristina. I pazienti devono essere monitorati per aumentata tossicità.

ACE-inibitori

La bromelina può stimolare l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori, causando una riduzione della pressione arteriosa superiore al previsto. La pressione arteriosa deve essere monitorata nei pazienti che ricevono gli ACE-inibitori.

Benzodiazepine, barbiturici, narcotici e antidepressivi

La bromelina può aumentare la sonnolenza causata da alcuni medicinali (ad es., benzodiazepine, barbiturici, narcotici e antidepressivi). Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si somministrano tali prodotti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di un concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non sono sufficienti a dimostrare adeguatamente la possibilità che questo medicinale interferisca con lo sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3).

Questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza in quanto non è stata stabilita la sicurezza del suo impiego in tale condizione.

Allattamento

Non è noto se il concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 4 giorni dall'inizio dell'applicazione di NexoBrid.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi per stabilire gli effetti di questo medicinale sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono ipertensione/ipertermia transitoria e dolore locale (incidenza rispettivamente del 15,2% e del 4,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia relativa alla frequenza utilizzata qui di seguito: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La frequenza delle reazioni avverse presentate di seguito è relativa all'uso di questo medicinale per la rimozione dell'escara di ustioni profonde a spessore parziale o completo in un regime che prevede profilassi antibatterica locale, analgesia raccomandata e copertura per 4 ore dell'area della ferita dopo applicazione del trattamento con una medicazione oclusiva per il contenimento di NexoBrid sulla ferita.

Infezioni ed infestazioni

Comune: Infezione della ferita*

Disturbi del sistema immunitario

Comune: Reazioni allergiche non gravi, quali eruzione cutanea^a

Non nota: Gravi reazioni allergiche inclusa l'anafilassi^a

Patologie cardiache

Comune: Tachicardia*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Complicanze della ferita*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: Piressia/ipertermia*

Comune: Dolore locale*

* vedere di seguito Descrizione di reazioni avverse selezionate

^a vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Piressia/ipertermia

Negli studi aggregati MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02, che hanno previsto un trattamento con antibatterico, secondo la pratica abituale, dell'area ustionata prima e dopo l'applicazione di questo medicinale (vedere paragrafo 4.2), sono state segnalate piressia o ipertermia nel 15,2% dei pazienti trattati con esso e nell'11,3% dei pazienti di controllo trattati con la terapia standard (*Standard Of Care*, SOC).

Nei primi studi che non hanno previsto un trattamento con antibatterico (studi MW2001-10-03 e MW2002-04-01), piressia o ipertermia sono state segnalate nel 35,1% dei pazienti trattati con NexoBrid rispetto all'8,6% dei pazienti trattati con SOC.

Dolore locale

Negli studi aggregati MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02, in cui il trattamento con il medicinale includeva l'analgesia preventiva raccomandata, utilizzata abitualmente in caso di sostituzione di medicazioni di grandi dimensioni in pazienti ustionati (vedere paragrafo 4.2), è stato segnalato dolore nel 4,0% dei pazienti trattati con il medicinale e nel 3,8% dei pazienti di controllo trattati con SOC.

Nei primi studi, in cui ai pazienti trattati con il medicinale è stata fornita analgesia solo su richiesta, è stato segnalato dolore nel 23,4% dei pazienti trattati con il medicinale e nel 5,7% nel gruppo trattato con SOC.

Infezione della ferita

Negli studi aggregati che hanno previsto un trattamento con antibatterico, secondo la pratica abituale, dell'area ustionata prima e dopo l'applicazione del medicinale (studi MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), l'incidenza di infezione della ferita è stata del 5,4% nel gruppo di pazienti trattati con il medicinale e dell'8,1% nel gruppo di pazienti trattati con SOC.

Negli studi aggregati condotti prima dell'introduzione del trattamento abituale dell'area ustionata con antibatterico (studi MW2001-10-03 e MW2002-04-01), l'incidenza di infezione della ferita è stata del 7,8% nel gruppo di pazienti trattati con il medicinale e dello 0% nel gruppo di pazienti trattati con SOC.

Complicanze della ferita

Le complicanze delle ferite riportate comprendono: aumento della profondità della ferita, essiccamento della ferita, riapertura della ferita, perdita/fallimento del trapianto, ed ematoma intradermico locale.

I valori di incidenza segnalati negli studi aggregati di fase II e III (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), condotti su un totale di 300 pazienti trattati con NexoBrid e 195 pazienti trattati con SOC, sono stati i seguenti: complicanze della ferita: 3% nei pazienti trattati con NexoBrid e 1,5% nei pazienti trattati con SOC; perdita/fallimento del trapianto cutaneo: 3% nei pazienti trattati con NexoBrid e 2,5% nei pazienti trattati con SOC; decomposizione della ferita: 1% sia nei pazienti trattati con NexoBrid sia in quelli trattati con SOC; ematoma intradermico locale: 0,7% nei pazienti trattati con NexoBrid e nessun caso nei pazienti trattati con SOC.

Tachicardia

Negli studi aggregati di fase II e III (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), il 2,7% dei pazienti ha manifestato tachicardia in prossimità al trattamento con NexoBrid. Anche cause alternative di tachicardia (ad es. la condizione generale di ustione, procedure dolorose, febbre e disidratazione) devono essere prese in considerazione.

Popolazione pediatrica

I dati sulla sicurezza d'impiego nella popolazione pediatrica sono limitati. Sulla base di questi dati, si prevede che il profilo globale di sicurezza nei bambini di età superiore a 4 anni e negli adolescenti sia simile al profilo negli adulti. Questo medicinale non è indicato per l'uso nei pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito di uno studio clinico, il trattamento con concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina, preparati nel rapporto polvere:gel 1:5 (0,16 g per 1 g di gel miscelato), in pazienti con ustioni profonde a spessore parziale o completo, non ha evidenziato risultati di sicurezza significativamente diversi rispetto al trattamento con concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina preparati nel rapporto polvere:gel 1:10 (0,09 g per 1 g di gel miscelato).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati per il trattamento di ferite e ulcere, enzimi proteolitici; codice ATC: D03BA03

Meccanismo d'azione

La miscela di enzimi contenuti in questo medicinale scioglie l'escara di una ferita da ustione. I componenti specifici responsabili di questo effetto non sono stati identificati. Il costituente principale è la bromelina del gambo d'ananas.

Efficacia e sicurezza clinica

Durante lo sviluppo clinico, sono stati trattati in totale 467 pazienti con il concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina.

Studio DETECT (MW2010-03-02) - (fase IIIb)

Questo studio a tre bracci randomizzato, controllato, multicentrico, internazionale, in cieco per il valutatore era inteso a dimostrare la superiorità del trattamento con questo medicinale rispetto a un gel veicolo (placebo) di controllo e al trattamento con SOC, in soggetti adulti ospedalizzati con DPT e/o ustioni termiche FT con interessamento di >3% della TBSA e con ferite da ustioni totali non superiori al 30% della TBSA. La percentuale media di TBSA interessata dalle ferite target (*target wound*, TW) era del 6% circa.

Le analisi sono state programmate in fasi successive. La prima analisi è stata condotta al termine della fase acuta (dal basale fino ai 3 mesi trascorsi dal momento in cui l'ultimo paziente ha raggiunto la chiusura completa delle ferite), mentre la seconda analisi è stata condotta in seguito al raggiungimento da parte dell'ultimo paziente della visita di follow-up a 12 mesi.

In totale, 175 soggetti (coorte *intent to treat*) sono stati randomizzati in un rapporto di 3:3:1 (medicinale:SOC:gel veicolo), e 169 soggetti sono stati trattati. I pazienti nel braccio di trattamento SOC sono stati trattati mediante SOC chirurgica e/o non chirurgica, a discrezione dello sperimentatore.

Complessivamente, i dati demografici dei soggetti e le caratteristiche delle ferite al basale sono risultati paragonabili nei diversi bracci dello studio. L'intervallo di età era di 18-75 anni nel gruppo trattato con il medicinale, di 18-72 anni nel gruppo SOC e di 18-70 anni nel gruppo gel veicolo. Nello studio sono stati arruolati 16 pazienti di età ≥ 65 anni (9,1%). 7 pazienti (9,3%) nel braccio di trattamento con il medicinale, 5 pazienti (6,7%) nel braccio SOC e 4 pazienti (16%) nel braccio gel veicolo. L'età media nei 3 bracci era pari a 41 anni, e le percentuali di soggetti di sesso maschile erano del 65%, 79% e 60% rispettivamente nei bracci di trattamento con il medicinale, SOC e gel veicolo (placebo). Per TW si intendeva l'area ustionata da trattare (rimozione dell'escara) con NexoBrid, SOC o gel veicolo. A livello di paziente, la TBSA percentuale media delle TW era del 6,28% per i pazienti nel braccio di trattamento con il medicinale, del 5,91% nel braccio SOC e del 6,53% nel braccio gel veicolo (in media, 1,7 TW per soggetto).

L'endpoint primario era l'incidenza di rimozione completa (>95%) dell'escara rispetto al gel veicolo. Gli endpoint secondari comprendevano il tempo alla rimozione completa dell'escara, la riduzione del carico chirurgico e la perdita ematica correlata allo sbrigliamento rispetto alla SOC. Il tempo alla chiusura completa della ferita e le valutazioni estetiche e funzionali a lungo termine secondo la scala MVSS (*Modified Vancouver Scar Scale*) dopo il periodo di follow-up di 12 mesi, sono stati analizzati come endpoint di sicurezza.

Incidenza di rimozione completa dell'escara nello studio DETECT

	NexoBrid (ER/N)	Gel veicolo (ER/N)	valore P
Incidenza di rimozione completa dell'escara	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	<0,0001

ER = rimozione dell'escara

Rispetto alla SOC, il trattamento con il medicinale ha determinato riduzioni significative in termini di incidenza di rimozione chirurgica dell'escara (escissione tangenziale, minore, tramite avulsione, Versajet e/o mediante dermoabrasione), tempo alla rimozione completa dell'escara e perdita ematica effettiva correlata alla rimozione dell'escara, come illustrato di seguito. È stata osservata un'efficacia simile in termini di rimozione dell'escara anche nella popolazione anziana.

Incidenza di escissione chirurgica dell'escara, tempo alla rimozione completa dell'escara e perdita ematica nello studio DETECT

	NexoBrid (N = 75)	SOC (N = 75)	valore P
Incidenza di escissione chirurgica (numero di soggetti)	4,0% (3)	72,0% (54)	<0,0001
Tempo mediano alla rimozione completa dell'escara	1,0 giorni	3,8 giorni	<0,0001
Perdita ematica correlata alla rimozione dell'escara ^a	14,2 ± 512,4 mL	814,5 ± 1020,3 mL	<0,0001

^a La perdita ematica effettiva (ABL) è calcolata utilizzando il metodo illustrato da McCullough (2004):

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

EBV = volemia stimata: 70 cm³/kg*peso (kg); (Hb_{prima} - Hb_{dopo}) = variazione dell'Hb durante il processo di rimozione dell'escara; V_{WB} = volume [mL] di sangue intero trasfuso durante il processo di rimozione dell'escara; V_{PC} = volume [mL] di emazie concentrate trasfuse durante il processo di rimozione dell'escara.

Documento originale: relazione sullo studio clinico MW2010-03-02, Tabella 14.2.4.1

Dati a lungo termine (12 mesi)

Lo studio di fase III DETECT ha previsto un follow-up a lungo termine per le valutazioni estetiche e funzionali. A 12 mesi, la valutazione delle cicatrici mediante la scala MVSS (*Modified Vancouver Scar Score*) ha evidenziato esiti paragonabili tra medicinale, SOC e gel veicolo, con punteggi medi pari rispettivamente a 3,70, 5,08 e 5,63. Le analisi statistiche hanno dimostrato la non inferiorità (margine di non inferiorità predefinito pari a 1,9 punti) del trattamento con il medicinale rispetto alla SOC (p <0,0027).

Le valutazioni della funzionalità e della qualità della vita (QOL) a 12 mesi sono risultate simili tra i gruppi di trattamento. I punteggi medi della scala LEFS (*Lower Extremity Functional Scale*) sono risultati simili per il medicinale e la SOC (e lievemente inferiori per il gel veicolo). I punteggi QuickDASH medi sono risultati simili per SOC e gel veicolo, e leggermente inferiori per il medicinale. Le valutazioni dell'intervallo di movimento (*range of motion*, ROM) hanno evidenziato risultati simili per il medicinale e la SOC, con una percentuale più alta di pazienti con anomalie del punteggio del ROM nel gruppo gel veicolo. La QOL a lungo termine, misurata mediante la scala analogico-visiva (*visual analogue scale*, VAS) EQ-5D e il questionario BSHS-B (*Burn Specific Health Scale-Brief*), è risultata simile tra bracci di trattamento.

Sicurezza cardiaca

In un sottostudio di sicurezza cardiaca sono stati utilizzati gli ECG di un massimo di 150 pazienti per valutare i potenziali effetti del medicinale sui parametri ECG. Dallo studio non è emerso alcun effetto evidente del medicinale sulla frequenza cardiaca, sull'intervallo PR, sulla durata del complesso (depolarizzazione cardiaca) né sulla ripolarizzazione cardiaca (QTc). Non sono emerse nuove alterazioni morfologiche dell'ECG clinicamente rilevanti, in grado di destare preoccupazione.

Studio MW2004-02-11 (fase III)

In questo studio di conferma randomizzato, multicentrico, internazionale, in aperto, di fase III, il medicinale è stato valutato rispetto alla SOC in pazienti ospedalizzati con ustioni termiche profonde a spessore parziale o completo sul 5-30% della TBSA, ma con ferite da ustioni totali non superiori al 30% della TBSA. L'estensione media delle TW trattate, espressa in percentuale della TBSA, era pari a 5,1±3,5 per il medicinale e 5,2±3,4 per la SOC.

La terapia standard consisteva nell'escissione chirurgica primaria e/o nello sbrigliamento non chirurgico usando medicinali topici per indurre la macerazione e l'autolisi dell'escara in base alla pratica standard di ciascun centro di studio.

L'intervallo di età nel gruppo trattato con il medicinale era di 4,4-55,7 anni. L'intervallo di età nel gruppo SOC era di 5,1-55,7 anni.

L'efficacia della rimozione dell'escara è stata valutata determinando la percentuale dell'area della ferita su cui era rimasta l'escara, che ha necessitato di una rimozione successiva mediante escissione o dermoabrasione, e la percentuale di ferite che ha necessitato di rimozione chirurgica.

L'effetto del momento della rimozione dell'escara è stato valutato in pazienti in cui il trattamento era riuscito (rimozione di almeno il 90% dell'escara in tutte le ferite combinate di un paziente), determinando il tempo trascorso dalla lesione e dal consenso informato alla rimozione.

Gli endpoint co-primari dell'analisi di efficacia erano:

- la percentuale di ferite profonde a spessore parziale che hanno necessitato di escissione o dermoabrasione, e
- la percentuale di ferite profonde a spessore parziale sottoposte ad autotrapianto.

È stato possibile valutare il secondo endpoint co-primario solo per le ferite profonde a spessore parziale senza aree a spessore completo in quanto le ustioni a spessore completo necessitano sempre di un trapianto.

I dati di efficacia prodotti in questo studio per tutti i gruppi di età combinati e l'analisi di un sottogruppo relativo ai bambini e agli adolescenti sono riassunti di seguito.

	NexoBrid	SOC	valore P
Ferite profonde a spessore parziale che hanno necessitato di escissione/dermoabrasione (chirurgica)			
Numero di ferite	106	88	
% di ferite che hanno necessitato di chirurgia	15,1%	62,5%	<0,0001
% dell'area della ferita escissa o dermoabrasa ¹ (media ± DS)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Ferite profonde a spessore parziale sottoposte ad autoinnesto*			
Numero di ferite	106	88	
% di ferite sottoposte ad autoinnesto	17,9%	34,1%	0,0099
% dell'area della ferita sottoposta ad autotrapianto (media ± DS)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Ferite profonde a spessore parziale e/o completo che hanno necessitato di escissione/dermoabrasione (chirurgica)			
Numero di ferite	163	170	
% di ferite che hanno necessitato di chirurgia	24,5%	70,0%	<0,0001
% dell'area della ferita escissa o dermoabrasa ¹ (media ± DS)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tempo per completare la chiusura della ferita (tempo dal MCI**)			
Numero di pazienti ²	70	78	
Giorni alla chiusura dell'ultima ferita (media ± DS)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tempo alla rimozione riuscita dell'escara			
Numero di pazienti	67	73	
Giorni (media ± DS) dalla lesione	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Giorni (media ± DS) dal consenso	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Pazienti per cui non è stata riportata una rimozione riuscita dell'escara	7	8	

¹ Misurata alla prima seduta se vi sono state più sedute chirurgiche.

² Tutti i pazienti randomizzati per i quali erano disponibili dati sulla chiusura completa delle ferite.

*La valutazione dell'endpoint può essere effettuata solo per le ferite profonde a spessore parziale senza aree a spessore completo in quanto le ustioni a spessore completo necessitano sempre di un trapianto.

**Modulo di consenso informato

Dati a lungo termine

La formazione di cicatrici e la qualità della vita di adulti e bambini che avevano partecipato allo Studio MW2004-11-02 sono state valutate, a lungo termine, in uno studio multicentrico non interventistico, in cieco per il valutatore (MW2012-01-02).

Nello studio sono stati arruolati in totale 89 soggetti, di cui 72 soggetti adulti (>18 anni) e 17 in età pediatrica. Dal confronto delle caratteristiche basali fra i soggetti arruolati nello studio MW2012-01-02 e i soggetti non arruolati è emerso che la popolazione arruolata è rappresentativa della popolazione dello studio MW-2004-11-02.

La valutazione delle cicatrici a 2-5 anni utilizzando la scala MVSS ha dimostrato esiti paragonabili tra i gruppi dello studio, con un punteggio medio complessivo totale rispettivamente di 3,12 e 3,38 per il medicinale e la SOC ($p = 0,88$).

La valutazione della QOL è stata effettuata negli adulti, utilizzando il questionario SF-36. I punteggi medi per i diversi parametri sono risultati simili per il medicinale rispetto al gruppo SOC. Il punteggio complessivo per la componente fisica (rispettivamente 51,1 e 51,3) e il punteggio complessivo per la componente mentale (rispettivamente 51,8 vs. 49,1) sono risultati paragonabili tra il gruppo trattato con il medicinale e il gruppo SOC.

Popolazione pediatrica

I dati di efficacia per i bambini e gli adolescenti generati da un'analisi di sottogruppi in questo dei dati relativi allo studio MW2004-11-02 sono riassunti nella tabella seguente. I dati disponibili sono limitati e questo medicinale non deve essere utilizzato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

	NexoBrid	SOC	valore P
Ferite profonde a spessore parziale che hanno necessitato di escissione/dermoabrasione (chirurgica)			
Numero di ferite	23	22	
% di ferite che hanno necessitato di chirurgia	21,7%	68,2%	0,0017
% dell'area della ferita escissa o dermoabrasa ¹ (media ± DS)	7,3% ± 15,7	64,9% ± 46,4	<0,0001
Ferite profonde a spessore parziale sottoposte ad autotrapianto*			
Numero di ferite	23	22	
% di ferite sottoposte ad autoinnesto	21,7%	31,8%	0,4447
% dell'area della ferita sottoposta ad autoinnesto (media ± DS)	6,1% ± 14,7	24,5% ± 40,6	0,0754
Ferite profonde a spessore parziale e/o completo che hanno necessitato di escissione/dermoabrasione (chirurgica)			
Numero di ferite	29	41	
% di ferite che hanno necessitato di chirurgia	20,7%	78%	<0,0001
% dell'area della ferita escissa o dermoabrasa ¹ (media ± DS)	7,9% ± 17,6	73,3% ± 41,1	<0,0001
Tempo per completare la chiusura della ferita (tempo dal MCI**)			
Numero di pazienti ²	14	15	
Giorni alla chiusura dell'ultima ferita (media ± DS)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tempo alla rimozione riuscita dell'escara			
Numero di pazienti	14	15	
Giorni (media ± DS) dalla lesione	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Giorni (media ± DS) dal consenso	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001

Pazienti per cui non è stata riportata una rimozione riuscita dell'escara	0	1	
---	---	---	--

¹ Misurata alla prima seduta se vi sono state più sedute chirurgiche.

² Tutti i pazienti randomizzati per i quali erano disponibili dati sulla chiusura completa delle ferite.

*La valutazione dell'endpoint può essere effettuata solo per le ferite profonde a spessore parziale senza aree a spessore completo in quanto le ustioni a spessore completo necessitano sempre di un trapianto.

** Modulo di consenso informato

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con questo medicinale in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle ustioni della superficie corporea esterna (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Studi combinati di fase III (studi MW2010-03-02 e MW2004-02-11)

Analisi dei dati relativi alla chiusura delle ferite

Nello studio DETECT (MW2010-03-02), il tempo medio misurato alla chiusura completa della ferita è stato pari a 29,35 giorni [DS: 19,33] e 27,77 giorni [DS: 19,83] rispettivamente per i bracci di trattamento con il medicinale e con SOC (tempo mediano stimato: 27 giorni per il medicinale vs. 28 giorni per SOC). È stata confermata la non inferiorità = (margine di non inferiorità posto a 7 giorni) del braccio di trattamento con NexoBrid rispetto alla SOC (p = 0,0003).

I risultati da dati combinati sulla chiusura delle ferite emersi da entrambi gli studi di fase III hanno confermato la non inferiorità del medicinale rispetto alla SOC sulla base di un margine di non inferiorità posto a 7 giorni. Sulla base dei dati combinati dello studio DETECT e dello studio MW2004-02-11, il tempo alla chiusura completa delle ferite) è risultato lievemente superiore nel gruppo trattato con il medicinale rispetto al gruppo SOC, quando calcolato utilizzando i dati effettivi (media: 31,7 giorni con il medicinale vs. 29,8 giorni con SOC) oppure stimato secondo il metodo di Kaplan-Meier (mediana: 30,0 giorni vs. 25,0 giorni. Il tempo alla chiusura completa della ferita era meno di 7 giorni più lungo per il medicinale rispetto alla SOC (p per non inferiorità = 0,0006).

Eventi avversi gravi

L'analisi combinata degli studi di fase III (studi MW2010-03-02 e MW2004-02-11) ha mostrato percentuali simili (differenza <2%) di pazienti che avevano manifestato TEAE gravi nel gruppo trattato con il medicinale (8,5%; 15/177) e nel gruppo SOC (6,7%; 10/149).

I TEAE gravi riferiti con maggiore frequenza appartenevano alla classificazione per sistemi e organi "Infezioni ed infestazioni" sia per il gruppo trattato con il medicinale (2,8%) che per il gruppo SOC (2,7%).

Solo 2 eventi si sono manifestati in più di 1 paziente (si è verificata sepsi in 3 pazienti nel gruppo trattato con il medicinale e in 1 paziente nel gruppo SOC, e si è verificata infezione batterica della ferita in 2 pazienti nel gruppo trattato con il medicinale, e infezione della ferita in un paziente nel gruppo SOC).

Gli eventi avversi (gravi e non gravi) correlati a sepsi e batteriemia sono stati segnalati con un tasso di incidenza simile nel gruppo trattato con il medicinale e nel gruppo SOC, rispettivamente 2,8% per il medicinale e 2% per SOC.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Analisi esplorative di farmacocinetica sono state condotte in un sottoinsieme dei pazienti trattati con NexoBrid che avevano partecipato allo studio MW2008-09-03 e allo studio MW2010-03-02 (DETECT), utilizzando il medesimo metodo bioanalitico. La concentrazione sierica di NexoBrid è stata analizzata rispetto ai dati temporali e al numero di applicazioni del trattamento.

In seguito all'applicazione topica di questo medicinale, in tutti i pazienti è emersa evidenza di esposizione sierica sistemica. In generale, sembra essere assorbito rapidamente, con un valore T_{max}

mediano pari a 4,0 ore (durata dell'applicazione del trattamento). L'esposizione a NexoBrid è stata osservata con concentrazioni sieriche quantificabili nelle 48 ore successive alla somministrazione della dose. La maggior parte dei pazienti non presentava concentrazioni quantificabili, se valutate dopo 72 ore.

La tabella seguente riporta i risultati in termini di esposizione ricavati dagli studi MW2008-09-03 e MW2010-03-02.

Non tutti i pazienti presentavano valori oltre le 4 ore, pertanto i valori di AUC_{last} per alcuni pazienti coprono unicamente 4 ore di esposizione, contro 48 ore di esposizione per altri pazienti.

In entrambi gli studi di farmacocinetica, è emersa una correlazione statisticamente significativa tra i valori sierici di C_{max} e AUC_{0-4} rispetto alla dose o alla percentuale di TBSA. Ciò è indicativo di un aumento dell'esposizione dipendente dalla dose/area di trattamento. L'impatto della profondità delle ferite trattate con il medicinale sull'esposizione sistemica è trascurabile.

Riassunto dei parametri di PK* misurati in tutti i pazienti degli studi MW2008-09-03 e MW2010-03-02

ID studio	N	T_{max} Mediana (intervallo) (h)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max}/dose$ (ng/mL/g)	AUC_{0-4} (h*ng/mL)	$AUC_{0-4}/dose$ (h*ng/mL/g)	AUC_{last} (h*ng/mL)	$AUC_{last}/dose$ (h*ng/mL/g)
Studio MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50-4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 ^a	103±48,8 ^a	2760±2870	149±147
Studio MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50-12)	200±184 (min=30,7) (max=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

*I valori sono espressi come media ± DS, a eccezione del valore di T_{max} , espresso come mediana (min-max).

AUC_{last} = area sotto la curva all'ultimo punto temporale misurabile, AUC_{0-4} = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero al tempo di 4h, C_{max} = massima concentrazione osservata, T_{max} = tempo all'osservazione della concentrazione massima.

Distribuzione

Secondo un rapporto pubblicato, nel plasma il 50 % circa della bromelina si lega alle antiproteinasi plasmatiche umane α_2 -macroglobulina e α_1 -antichimotripsina.

Eliminazione

La durata media dell'emivita di eliminazione è risultata compresa fra le 12 e le 17 ore, il che confermerebbe la ridotta presenza sierica del medicinale 72 ore dopo il trattamento.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici e il valore dell'assorbimento non sono stati studiati nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Questo medicinale non ha causato irritazione significativa quando applicato alla pelle intatta di maialino nano, ma ha causato irritazione grave e dolore quando applicato a pelle danneggiata (abrasa).

Una singola infusione endovenosa di una soluzione preparata con NexoBrid polvere, nel maialino nano, è stata ben tollerata a dosi fino a 12 mg/kg (raggiungendo livelli plasmatici 2,5 volte superiori a quelli riscontrati dopo applicazione della dose clinica proposta a una TBSA del 15%), ma dosi superiori sono risultate chiaramente tossiche e hanno causato emorragie in diversi tessuti. Le iniezioni endovenose ripetute di dosi fino a 12 mg/kg ogni tre giorni nel maialino nano sono state ben tollerate

per le prime tre iniezioni, ma sono stati osservati segni clinici gravi di tossicità (ad es., emorragie in diversi organi), in seguito alle tre iniezioni rimanenti. Tali effetti erano ancora visibili dopo il periodo di recupero di 2 settimane.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale su ratti e conigli, questo medicinale somministrato per via endovenosa non ha mostrato alcuna prova di tossicità indiretta o diretta sull'embrione/feto in via di sviluppo. I livelli di esposizione materna, tuttavia, sono stati considerevolmente inferiori a quelli riportati nella maggior parte dei casi negli ambienti clinici (10-500 volte inferiori all'AUC umana, 3-50 volte inferiori alla C_{max} umana). Poiché il medicinale è stato scarsamente tollerato dagli animali genitori, questi studi non sono considerati pertinenti per la valutazione del rischio sugli esseri umani. NexoBrid non ha mostrato alcuna attività genotossica quando esaminato nell'insieme standard di studi *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Ammonio solfato
Acido acetico

Gel

Carbomer 980
Sodio fosfato dibasico anidro
Idrossido di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico e poiché l'attività enzimatica del prodotto diminuisce progressivamente in seguito alla miscelazione, il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente dopo la preparazione (entro 15 minuti).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare in posizione verticale per mantenere il gel sul fondo del flacone, nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 g di polvere in un flaconcino (di vetro di tipo II), chiuso con un tappo in gomma (bromobutilica) e coperto da una capsula (in alluminio) e 50 g di gel in un flacone (di vetro di tipo I, in borosilicato), chiuso con un tappo in gomma e coperto da un tappo a vite (in polipropilene antimanomissione).

Confezione da 1 flaconcino di polvere e 1 flacone di gel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sono stati segnalati casi di esposizione occupazionale alla bromelina con conseguente sensibilizzazione. La sensibilizzazione potrebbe essersi verificata a causa dell'inalazione della polvere di bromelina. Le reazioni allergiche alla bromelina includono reazioni anafilattiche e altre reazioni di tipo immediato con manifestazioni quali broncospasmo, angioedema, orticaria e reazioni mucosali e gastrointestinali. Quando si mescola la polvere del medicinale con il gel, è necessario adottare precauzioni appropriate per la manipolazione, indossando guanti, indumenti protettivi, occhiali di sicurezza e mascherina chirurgica (vedere paragrafo 4.4). La polvere non deve essere inalata, vedere anche paragrafo 4.2.

Evitare l'esposizione accidentale degli occhi. In caso di esposizione degli occhi, irrigarli con abbondanti quantità d'acqua per almeno 15 minuti. In caso di esposizione cutanea, lavare via il medicinale con acqua.

Preparazione del gel (miscelazione della polvere con il gel)

- La polvere e il gel sono sterili. Usare una tecnica asettica quando si mescola la polvere con il gel.
- Aprire il flaconcino contenente la polvere strappando attentamente la capsula di chiusura in alluminio e togliendo il tappo in gomma.
- Quando si apre il flacone contenente il gel, verificare che l'anello antimanomissione si stacchi dal tappo del flacone. Se l'anello antimanomissione è già stato separato dal tappo prima dell'apertura, gettare il flacone contenente il gel e utilizzarne un altro nuovo.
- Trasferire la polvere nel flacone contenente il gel corrispondente.
- Miscelare a fondo la polvere e il gel fino a ottenere una miscela uniforme, di colore dal bruno chiaro al marrone chiaro. Per ottenere ciò, solitamente si devono mescolare la polvere e il gel per 1-2 minuti.
- Preparare il gel vicino al letto del paziente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/803/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Dicembre 2012
Data dell'ultimo rinnovo: 12 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israele

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)
I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio in ciascuno Stato membro, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del materiale educativo. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve garantire che, al momento del lancio, tutti gli operatori sanitari dei centri ustioni specializzati che si prevede utilizzino e/o prescrivano NexoBrid, ricevano una formazione specifica e siano dotati di materiale educativo.

Il titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio deve intraprendere una distribuzione controllata di NexoBrid per garantire che il prodotto sia disponibile per l’uso in un centro solo quando almeno un chirurgo del centro stesso abbia seguito un addestramento formale all’uso di NexoBrid. Tutti i potenziali utilizzatori dovranno inoltre ricevere il materiale educativo.

Il materiale educativo deve contenere la seguente documentazione:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio informativo per il paziente
- Materiale educativo per gli operatori sanitari

Il materiale educativo per gli operatori sanitari deve guidare gli operatori al trattamento passo dopo passo e deve contenere informazioni sui seguenti elementi chiave:

Prima di prescrivere NexoBrid

- La limitazione dell’area totale che può essere trattata equivale al 15% della TBSA
- Il rischio di reazioni allergiche e di reattività crociata e la controindicazione in pazienti allergici all’ananas e alla papaina o ad applicazioni precedenti del prodotto
- Il rischio di maggiore mortalità nei pazienti con malattie cardiovascolari

Prima di applicare NexoBrid

- La necessità di un trattamento del dolore
- La necessità di pulire e preparare la ferita prima del trattamento mediante
 - Applicazione di una medicazione imbevuta di soluzione antibatterica per due ore prima dell’applicazione di NexoBrid
 - Protezione delle aree cutanee circostanti
- Il metodo di preparazione di NexoBrid e la sua applicazione all’area della ferita

Dopo l’applicazione di NexoBrid

- La rimozione di NexoBrid e dell’escara dissolta
- La valutazione della ferita e l’avvertimento di non ripetere il trattamento
- La gestione della ferita dopo il trattamento con NexoBrid mediante
 - Applicazione di una medicazione imbevuta di soluzione antibatterica per due ore
 - Esecuzione di un trapianto appena possibile dopo lo sbrigliamento
- Il fatto che NexoBrid possa causare una reazione allergica, un’umentata tendenza al sanguinamento e un’irritazione locale grave, i pazienti devono essere monitorati per evidenziare eventuali segni o sintomi di tali eventi
- Il fatto che i pazienti debbano essere monitorati per evidenziare eventuali segni e sintomi di infezioni della ferita e di infezioni sistemiche

• **OBBLIGO DI ESEGUIRE MISURE POST-AUTORIZZATIVE**

Il titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio deve eseguire, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio deve condurre uno studio sullo sbrigliamento enzimatico in pazienti ustionati (bambini e adulti): un confronto con la terapia standard (protocollo MW2010-03-02), basato su un protocollo approvato dal CHMP.	30/06/2022

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NexoBrid 2 g polvere e gel per gel
concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 2 g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina, corrispondenti, dopo miscelazione, a 0,09 g/g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina (o 2 g/22 g di gel).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti della polvere: acido acetico, ammonio solfato.
Eccipienti del gel: Carbomer 980, sodio fosfato dibasico anidro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e gel per gel

1 flaconcino da 2 g di polvere
1 flacone da 20 g di gel

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Polvere e gel da miscelare prima dell'applicazione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Monouso.

Uso cutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/803/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE 2D

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATORE UNICO – DATI LEGGIBILI

PC

SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

NexoBrid polvere (flaconcino)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NexoBrid 2 g polvere per gel
concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO

Un flaconcino contiene 2 g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina, corrispondenti, dopo miscelazione, a 0,09 g/g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina (o 2 g/22 g di gel).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, ammonio solfato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per gel
2 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Polvere e gel da miscelare prima dell'applicazione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Monouso.

Per uso cutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C)

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/803/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE 2D

18. IDENTIFICATORE UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTI PRIMARI

Gel per NexoBrid polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gel per 2 g di NexoBrid

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO

Concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina: 0,09 g/g (o 2 g/22 g di gel) dopo miscelazione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Carbomer 980, sodio fosfato dibasico anidro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gel
20 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Polvere e gel da miscelare prima dell'applicazione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Monouso.

Per uso cutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/803/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE 2D

18. IDENTIFICATORE UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NexoBrid 5 g polvere e gel per gel
concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 5 g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina, corrispondenti, dopo miscelazione, a 0,09 g/g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina (o 5 g/55 g di gel).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti della polvere: acido acetico, ammonio solfato.
Eccipienti del gel: Carbomer 980, sodio fosfato dibasico anidro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e gel per gel

1 flaconcino da 5 g di polvere
1 flacone da 50 g di gel

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Polvere e gel da miscelare prima dell'applicazione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Monouso.

Uso cutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/803/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE 2D

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATORE UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

NexoBrid polvere (flaconcino)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NexoBrid 5 g polvere per gel
concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO

Un flaconcino contiene 5 g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina, corrispondenti, dopo miscelazione, a 0,09 g/g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina (o 5 g/55 g di gel).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, ammonio solfato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per gel
5 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Polvere e gel da miscelare prima dell'applicazione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Monouso.

Per uso cutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C)

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/803/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE 2D

18. IDENTIFICATORE UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTI PRIMARI

Gel per NexoBrid polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gel per 5 g di NexoBrid

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO

Concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina: 0,09 g/g (o 5 g/55 g di gel) dopo miscelazione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Carbomer 980, sodio fosfato dibasico anidro, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gel
50 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Polvere e gel da miscelare prima dell'applicazione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Monouso.

Per uso cutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/803/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE 2D

18. IDENTIFICATORE UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

NexoBrid 2 g polvere e gel per gel concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è NexoBrid e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che venga utilizzato NexoBrid
3. Come usare NexoBrid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NexoBrid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è NexoBrid e a cosa serve

Cos'è NexoBrid

NexoBrid contiene una miscela di enzimi, chiamata "concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina", che è ricavata da un estratto del gambo dell'ananas.

A che cosa serve NexoBrid

NexoBrid viene utilizzato nei pazienti adulti per rimuovere tessuto ustionato da ustioni profonde o parzialmente profonde della pelle.

L'uso di NexoBrid può ridurre la necessità, o l'estensione, della rimozione chirurgica di tessuto ustionato e/o del trapianto di cute.

2. Cosa deve sapere prima che venga utilizzato NexoBrid

NexoBrid non deve essere utilizzato:

- se è allergico alla bromelina
- se è allergico all'ananas
- se è allergico alla papaina
- se è allergico a uno qualsiasi degli altri componenti della polvere o del gel (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare NexoBrid se:

- ha una malattia cardiaca;
- ha il diabete;
- ha un'ulcera attiva allo stomaco (ulcera peptica);
- ha una malattia vascolare (con occlusione vascolare);
- è portatore di impianti, pacemaker o shunt vascolare;

- ha problemi di sanguinamento oppure prende farmaci per fluidificare il sangue;
- la(e) ferita(e) è/sono entrata(e) in contatto con sostanze chimiche o altre sostanze pericolose;
- ha una malattia polmonare;
- i suoi polmoni sono stati, o potrebbero essere stati, danneggiati dall'inalazione di fumo;
- è allergico al lattice, alle punture d'ape o al polline di olivo. In questo caso, potrebbe sviluppare reazioni allergiche a NexoBrid.

Le reazioni allergiche possono causare, ad esempio, difficoltà di respirazione, tumefazione della pelle, orticaria, altre reazioni cutanee, arrossamento cutaneo, bassa pressione sanguigna, ritmo cardiaco accelerato e disagio addominale o una combinazione di questi effetti. Se dovesse notare la comparsa di uno qualsiasi di questi segni o sintomi, informi immediatamente il medico o l'operatore sanitario.

Le reazioni allergiche possono essere gravi e necessitare di trattamento medico.

In caso di contatto con la pelle, lavi via NexoBrid con acqua. In questo modo sarà meno probabile che sviluppi una reazione allergica a NexoBrid.

L'uso di NexoBrid per rimuovere il tessuto ustionato può causare febbre, infiammazione o infezione della ferita e possibilmente infezione generalizzata. Lei potrebbe essere sottoposto a controlli regolari per la verifica di tali condizioni. Le potrebbero essere dati medicinali per prevenire o trattare le infezioni.

NexoBrid potrebbe ridurre la capacità di coagulazione del sangue, aumentando il rischio di sanguinamenti. NexoBrid deve essere usato con cautela se è in trattamento con medicinali che riducono la capacità di coagulazione del sangue (detti anticoagulanti), o in caso di tendenza generale al sanguinamento, ulcera allo stomaco, avvelenamento del sangue o altre condizioni che potrebbero causare sanguinamenti. Dopo il trattamento con NexoBrid, il medico potrebbe controllare i suoi livelli di coagulazione del sangue.

Il contatto diretto di NexoBrid con gli occhi deve essere evitato. Se NexoBrid venisse a contatto con gli occhi, li lavi con abbondante acqua per almeno 15 minuti.

Per prevenire problemi di guarigione delle ferite, la ferita da ustione trattata sarà coperta il più rapidamente possibile con sostituti cutanei temporanei o permanenti o con medicazioni.

NexoBrid non deve essere utilizzato su ferite da ustione chimica, ustioni elettriche, ustioni del piede in pazienti diabetici e pazienti con malattia vascolare ostruttiva, su ferite contaminate e ferite nelle quali NexoBrid possa entrare in contatto con materiali estranei (ad esempio, impianti, pacemaker e shunt) o grandi vasi, occhi o altre parti importanti del corpo.

Bambini e adolescenti

NexoBrid non deve essere utilizzato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e NexoBrid

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Il medico presterà attenzione e monitorerà eventuali segni di riduzione della coagulazione sanguigna o di sanguinamento quando prescrive altri medicinali che influiscono sulla coagulazione, in quanto NexoBrid può ridurre la coagulazione sanguigna.

NexoBrid potrebbe:

- aumentare gli effetti di alcuni medicinali che sono inattivati da enzimi epatici chiamati CYP2C8 e CYP2C9. Ciò avviene perché NexoBrid può essere assorbito dalla ferita da ustione nel flusso sanguigno.

Questi medicinali includono:

- amiodarone (usato per trattare alcune forme di irregolarità del battito cardiaco),
- amodiachina e cloroquina (usati per trattare la malaria e alcune forme di infiammazione),
- fluvastatina (usato per trattare il colesterolo alto),

- pioglitazone, rosiglitazone, repaglinide, tolbutamide e glipizide (usati per trattare il diabete),
- paclitaxel e sorafenib (usati per trattare il cancro),
- torasemide (usato per aumentare il flusso di urina),
- ibuprofene (usato per trattare la febbre, il dolore e alcune forme di infiammazione),
- losartan (usato per trattare la pressione alta),
- celecoxib (usato per trattare alcune forme di infiammazione),
- warfarin (usato per ridurre la coagulazione del sangue) e
- fenitoina (usata per trattare l'epilessia)
- intensificare la reazione ai medicinali antitumorali fluorouracile e vincristina
- causare una caduta indesiderata della pressione arteriosa quando si è trattati con medicinali chiamati ACE-inibitori, usati per trattare la pressione alta e altre condizioni
- aumentare la sonnolenza quando utilizzato insieme a medicinali che causano sonnolenza. Questi medicinali includono, ad esempio, i sonniferi, i cosiddetti tranquillanti, alcuni antidolorifici e antidepressivi
- l'argento sulfadiazina o il povidone-iodio sulla ferita possono ridurre l'efficacia del medicinale.

Se non è sicuro di assumere uno dei medicinali sopra menzionati, si rivolga al medico prima che NexoBrid venga utilizzato.

Gravidanza e allattamento

L'uso di NexoBrid durante la gravidanza non è raccomandato.

Come misura precauzionale, non deve allattare per almeno 4 giorni dopo l'applicazione di NexoBrid. Se è in corso una gravidanza, se sta allattando con latte materno o se sospetta o sta pianificando una gravidanza, parli con il medico o con il farmacista prima di usare questo medicinale.

3. Come usare NexoBrid

NexoBrid deve essere utilizzato esclusivamente da specialisti in centri ustioni. Sarà preparato direttamente prima dell'uso e applicato da un medico o da un altro operatore sanitario.

2 g di NexoBrid polvere miscelati con 20 g di gel devono essere applicati con uno spessore di 1,5-3 mm a una zona ustionata pari all'1 per cento della superficie corporea di un paziente adulto. Il gel deve essere lasciato in posizione per 4 ore e quindi rimosso. Una successiva seconda applicazione non è raccomandata.

- NexoBrid non deve essere applicato a più del 15% del totale della superficie corporea.

Istruzioni sulla preparazione del gel di NexoBrid sono fornite in calce al presente foglio illustrativo, nel paragrafo destinato ai professionisti medici o sanitari.

Prima di essere applicato a una ferita da ustione, NexoBrid polvere viene miscelato in un gel e deve essere usato entro 15 minuti dalla miscelazione.

- NexoBrid sarà applicato a un'area ferita pulita, priva di vesciche e umida.
- Gli altri medicinali (quali l'argento sulfadiazina o il povidone-iodio) saranno rimossi dall'area della ferita prima dell'applicazione di NexoBrid.
- Prima dell'applicazione di NexoBrid, sarà applicata per 2 ore una garza impregnata di soluzione antibatterica.
- Almeno 15 minuti prima dell'applicazione di NexoBrid, e prima della rimozione, le saranno forniti farmaci appropriati per prevenire e trattare il dolore.
- Dopo la rimozione di NexoBrid e del tessuto morto dalla ferita, sarà applicata per altre 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.

- Il flaconcino contenente la polvere, il flacone di gel, e il gel preparato dopo la miscelazione sono solo per uso singolo.

Se si usa troppo NexoBrid

Se viene applicato troppo gel di NexoBrid a una ferita da ustione, si può eliminare il gel in eccesso.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se dovesse notare la comparsa di uno qualsiasi di questi segni o sintomi, informi immediatamente il medico o l'operatore sanitario.

Le reazioni allergiche a NexoBrid possono verificarsi e causare, ad esempio, difficoltà di respirazione, tumefazione della pelle, orticaria, arrossamento della pelle, bassa pressione sanguigna, ritmo cardiaco accelerato e nausea/vomito/crampi allo stomaco o una combinazione di questi effetti.

Molto comuni (si verificano in più di 1 persona su 10)

- Febbre

Comuni (si verificano in meno di 1 persona su 10)

- Dolore (anche se vengono utilizzati medicinali per prevenire o ridurre il dolore causato dalla rimozione del tessuto ustionato)
- Infezione della ferita da ustione
- Complicanze della ferita, tra cui apertura della ferita, asciugatura e rottura della ferita, guarigione non adeguata di trapianti cutanei
- Reazioni allergiche non gravi, come eruzione cutanea
- Battito cardiaco rapido

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NexoBrid

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi NexoBrid dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino, del flacone e della scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero a 2 °C – 8 °C.

NexoBrid deve essere conservato in posizione verticale per mantenere il gel sul fondo del flacone e nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

NexoBrid deve essere usato entro 15 minuti dalla miscelazione della polvere con il gel.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NexoBrid

- Il principio attivo (nella polvere del flaconcino) è un concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina: un flaconcino contiene 2 g, corrispondenti, dopo miscelazione, a 0,09 g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina.
- Gli altri ingredienti sono:
 - o per la polvere: ammonio solfato e acido acetico
 - o e per il gel: carbomer 980, sodio fosfato dibasico anidro, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di NexoBrid e contenuto della confezione

Questo medicinale è fornito sotto forma di polvere e gel per gel (polvere in un flaconcino (2 g) e gel in un flacone (20 g)), confezione da 1 (una confezione comprende un flaconcino di polvere e 1 flacone di gel).

Il colore della polvere varia dal bianco avorio al marrone chiaro e il gel è trasparente e incolore.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione e somministrazione

Da un punto di vista microbiologico e poiché l'attività enzimatica del prodotto diminuisce progressivamente in seguito alla miscelazione, il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente dopo la preparazione (entro 15 minuti).

NexoBrid deve essere applicato a un'area ferita umida, pulita, priva di cheratina (da cui sono state rimosse le vesciche).

I medicinali applicati per via topica (quali l'argento sulfadiazina o il povidone-iodio) sulla ferita, devono essere rimossi e la ferita deve essere pulita prima dell'applicazione di NexoBrid.

Preparazione del paziente e dell'area ferita

- In ogni seduta può essere trattata con NexoBrid un'area ferita totale non superiore al 15% della TBSA.
- Lo sbrigliamento per via enzimatica è una procedura dolorosa che richiede un'adeguata analgesia e/o anestesia.
- Almeno 15 minuti prima dell'applicazione di NexoBrid, si deve iniziare un trattamento preventivo del dolore in base alle pratiche comuni per la sostituzione di medicazioni di grandi dimensioni.
- Pulire a fondo la ferita e rimuovere dalla sua area lo strato superficiale di cheratina o le vesciche, in quanto la cheratina isola l'escara dal contatto diretto con NexoBrid e ne impedisce la rimozione.
- Applicare per 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.
- Rimuovere tutti i medicinali antibatterici applicati per via topica prima di applicare NexoBrid. I medicinali antibatterici rimanenti possono limitare l'attività di NexoBrid riducendone l'efficacia.
- Circondare l'area dalla quale si desidera rimuovere l'escara con una barriera adesiva formata da un unguento sterile a base di paraffina applicandolo alcuni centimetri all'esterno dell'area da trattare (usando un dispenser). Lo strato di paraffina non deve entrare in contatto con la zona da trattare per evitare di coprire l'escara, isolandola dal contatto diretto con NexoBrid. Per impedire che la pelle abrasa si iriti attraverso il contatto involontario con NexoBrid, e per impedire emorragie, lesioni acute come lacerazioni o incisioni escarotiche possono essere protette con uno strato di unguento grasso sterile (ad esempio con una garza al petrolato).
- Spruzzare una soluzione isotonica sterile di cloruro di sodio a 9 mg/ml (0,9%) sulla ferita da ustione. La ferita deve essere mantenuta umida durante la procedura di applicazione.

Preparazione del gel di NexoBrid (miscelando la polvere con il gel)

- NexoBrid polvere e il gel sono sterili. Usare una tecnica asettica quando si mescola NexoBrid polvere con il gel. La polvere non deve essere inalata. È necessario indossare guanti, indumenti protettivi, occhiali di sicurezza e mascherina chirurgica.
- Aprire il flaconcino contenente NexoBrid polvere strappando attentamente la capsula di chiusura in alluminio e togliendo il tappo in gomma.
- Quando si apre il flacone di gel, verificare che l'anello antimanomissione si stacchi dal tappo del flacone. Se l'anello antimanomissione è già stato separato dal tappo prima dell'apertura, gettare il flacone di gel e utilizzare un altro nuovo.
- Trasferire NexoBrid polvere nel flacone di gel corrispondente.
- Miscelare a fondo NexoBrid polvere e il gel fino a ottenere una miscela uniforme, di colore dal bruno chiaro al marrone chiaro. Per ottenere ciò, solitamente si devono mescolare NexoBrid polvere e il gel per 1-2 minuti.
- Preparare il gel di NexoBrid vicino al letto del paziente.

Applicazione di NexoBrid

- Inumidire l'area da trattare mediante applicazione di soluzione fisiologica sterile sull'area delineata da una barriera adesiva realizzata con unguento grasso.
- Entro 15 minuti dalla miscelazione, NexoBrid deve essere applicato per via topica alla ferita di ustione, in uno spessore di 1,5-3 millimetri.
- La ferita deve quindi essere coperta con una medicazione oclusiva in film sterile che aderisca alla barriera adesiva sterile applicata in base alle istruzioni precedenti (vedere *Preparazione del paziente e dell'area della ferita*). Il gel di NexoBrid deve riempire l'intera medicazione oclusiva sotto la quale non deve essere presente aria. Premendo delicatamente la medicazione oclusiva nel punto di contatto con la barriera adesiva si garantisce l'adesione tra il film oclusivo e la barriera in modo che NexoBrid sia incluso totalmente nell'area da trattare.
- La ferita medicata deve essere coperta da una medicazione soffice, spessa e non stretta, tenuta in posizione da una benda.

- La medicazione deve rimanere al suo posto per 4 ore.

Rimozione di NexoBrid

- La rimozione di NexoBrid è una procedura dolorosa che richiede un'adeguata analgesia e/o anestesia. Si devono somministrare medicinali analgesici preventivi appropriati almeno 15 minuti prima dell'applicazione di NexoBrid.
- Dopo 4 ore di trattamento con NexoBrid, rimuovere la medicazione occlusiva con tecniche asettiche.
- La barriera adesiva deve essere rimossa usando uno strumento sterile a margini arrotondati (ad es., un abbassalingua).
- Rimuovere l'escara dissolta dalla ferita, eliminandola con uno strumento sterile a margini arrotondati.
- Pulire a fondo la ferita dapprima con una garza o un fazzoletto asciutti, sterili e di ampie dimensioni, in seguito da una garza o un fazzoletto sterili immersi in una soluzione isotonica sterile di sodio cloruro a 9 mg/ml (0,9%). Strofinare l'area trattata fino alla comparsa di una superficie rosea con puntini sanguinanti o di un tessuto biancastro. Lo strofinamento non rimuove l'escara aderente alle zone in cui non si è dissolta.
- Applicare per altre 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.

Cura della ferita dopo lo sbrigliamento

- Coprire immediatamente l'area sbrigliata con sostituti cutanei o medicazioni temporanee o permanenti, per impedire l'essiccamento e/o la formazione di pseudoescare e/o infezioni.
- Prima di applicare una copertura cutanea permanente o un sostituto cutaneo temporaneo a una zona sbrigliata di recente per via enzimatica, si deve applicare una medicazione bagnata-asciutta.
- Prima di applicare trapianti o medicazioni primarie, pulire il letto sbrigliato e rinnovarlo, ad es., spazzolandolo o raschiandolo, per permettere l'adesione della medicazione.
- Le ferite che presentano aree con ustioni profonde e a spessore completo devono essere sottoposte ad autoinnesto il più rapidamente possibile dopo lo sbrigliamento con NexoBrid. Si deve prendere anche in considerazione il posizionamento di coperture cutanee permanenti (ad es., un autoinnesto) su ferite profonde a spessore parziale subito dopo lo sbrigliamento con NexoBrid.

Raccomandazioni per una manipolazione sicura

Ogni flaconcino, gel o gel ricostituito di NexoBrid deve essere usato per un solo paziente.

Sono stati segnalati casi di esposizione occupazionale alla bromelina con conseguente sensibilizzazione. La sensibilizzazione potrebbe essersi verificata a causa dell'inalazione della polvere di bromelina. Le reazioni allergiche alla bromelina includono reazioni anafilattiche e altre reazioni di tipo immediato con manifestazioni quali broncospasmo, angioedema, orticaria e reazioni mucosali e gastrointestinali. Quando si mescola la polvere di NexoBrid con il gel, è necessario adottare precauzioni appropriate per la manipolazione, indossando guanti, indumenti protettivi, occhiali di sicurezza e mascherina chirurgica. La polvere non deve essere inalata.

Evitare l'esposizione accidentale degli occhi. In caso di esposizione degli occhi, irrigarli con abbondanti quantità d'acqua per almeno 15 minuti. In caso di esposizione cutanea, lavare via NexoBrid con acqua.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

NexoBrid 5 g polvere e gel per gel concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è NexoBrid e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che venga utilizzato NexoBrid
3. Come usare NexoBrid
4. Possibili effetti indesiderati
6. Come conservare NexoBrid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è NexoBrid e a cosa serve

Cos'è NexoBrid

NexoBrid contiene una miscela di enzimi, chiamata "concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina", che è ricavata da un estratto del gambo dell'ananas.

A che cosa serve NexoBrid

NexoBrid viene utilizzato nei pazienti adulti per rimuovere tessuto ustionato da ustioni profonde o parzialmente profonde della pelle.

L'uso di NexoBrid può ridurre la necessità, o l'estensione, della rimozione chirurgica di tessuto ustionato e/o del trapianto di cute.

2. Cosa deve sapere prima che venga utilizzato NexoBrid

NexoBrid non deve essere utilizzato:

- se è allergico alla bromelina
- se è allergico all'ananas
- se è allergico alla papaina
- se è allergico a uno qualsiasi degli altri componenti della polvere o del gel (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare NexoBrid se:

- ha una malattia cardiaca;
- ha il diabete;
- ha un'ulcera attiva allo stomaco (ulcera peptica);
- ha una malattia vascolare (con occlusione vascolare);
- è portatore di impianti, pacemaker o shunt vascolare;

- ha problemi di sanguinamento oppure prende farmaci per fluidificare il sangue;
- la(e) ferita(e) è/sono entrata(e) in contatto con sostanze chimiche o altre sostanze pericolose;
- ha una malattia polmonare;
- i suoi polmoni sono stati, o potrebbero essere stati, danneggiati dall'inalazione di fumo;
- è allergico al lattice, alle punture d'ape o al polline di olivo. In questo caso, potrebbe sviluppare reazioni allergiche a NexoBrid.

Le reazioni allergiche possono causare, ad esempio, difficoltà di respirazione, tumefazione della pelle, orticaria, altre reazioni cutanee, arrossamento cutaneo, bassa pressione sanguigna, ritmo cardiaco accelerato e disagio addominale o una combinazione di questi effetti. Se dovesse notare la comparsa di uno qualsiasi di questi segni o sintomi, informi immediatamente il medico o l'operatore sanitario.

Le reazioni allergiche possono essere gravi e necessitare di trattamento medico.

In caso di contatto con la pelle, lavi via NexoBrid con acqua. In questo modo sarà meno probabile che sviluppi una reazione allergica a NexoBrid.

L'uso di NexoBrid per rimuovere il tessuto ustionato può causare febbre, infiammazione o infezione della ferita e possibilmente infezione generalizzata. Lei potrebbe essere sottoposto a controlli regolari per la verifica di tali condizioni. Le potrebbero essere dati medicinali per prevenire o trattare le infezioni.

NexoBrid potrebbe ridurre la capacità di coagulazione del sangue, aumentando il rischio di sanguinamenti. NexoBrid deve essere usato con cautela se è in trattamento con medicinali che riducono la capacità di coagulazione del sangue (detti anticoagulanti), o in caso di tendenza generale al sanguinamento, ulcera allo stomaco, avvelenamento del sangue o altre condizioni che potrebbero causare sanguinamenti. Dopo il trattamento con NexoBrid, il medico potrebbe controllare i suoi livelli di coagulazione del sangue.

Il contatto diretto di NexoBrid con gli occhi deve essere evitato. Se NexoBrid venisse a contatto con gli occhi, li lavi con abbondante acqua per almeno 15 minuti.

Per prevenire problemi di guarigione delle ferite, la ferita da ustione trattata sarà coperta il più rapidamente possibile con sostituti cutanei temporanei o permanenti o con medicazioni.

NexoBrid non deve essere utilizzato su ferite da ustione chimica, ustioni elettriche, ustioni del piede in pazienti diabetici e pazienti con malattia vascolare ostruttiva, su ferite contaminate e ferite nelle quali NexoBrid possa entrare in contatto con materiali estranei (ad esempio, impianti, pacemaker e shunt) o grandi vasi, occhi o altre parti importanti del corpo.

Bambini e adolescenti

NexoBrid non deve essere utilizzato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e NexoBrid

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Il medico presterà attenzione e monitorerà eventuali segni di riduzione della coagulazione sanguigna o di sanguinamento quando prescrive altri medicinali che influiscono sulla coagulazione, in quanto NexoBrid può ridurre la coagulazione sanguigna.

NexoBrid potrebbe:

- aumentare gli effetti di alcuni medicinali che sono inattivati da enzimi epatici chiamati CYP2C8 e CYP2C9. Ciò avviene perché NexoBrid può essere assorbito dalla ferita da ustione nel flusso sanguigno. Questi medicinali includono:
 - amiodarone (usato per trattare alcune forme di irregolarità del battito cardiaco),
 - amodiachina e cloroquina (usati per trattare la malaria e alcune forme di infiammazione),
 - fluvastatina (usato per trattare il colesterolo alto),
 - pioglitazone, rosiglitazone, repaglinide, tolbutamide e glipizide (usati per trattare il diabete),

- paclitaxel e sorafenib (usati per trattare il cancro),
- torasemide (usato per aumentare il flusso di urina),
- ibuprofene (usato per trattare la febbre, il dolore e alcune forme di infiammazione),
- losartan (usato per trattare la pressione alta),
- celecoxib (usato per trattare alcune forme di infiammazione),
- warfarin (usato per ridurre la coagulazione del sangue) e
- fenitoina (usata per trattare l'epilessia)
- intensificare la reazione ai medicinali antitumorali fluorouracile e vincristina
- causare una caduta indesiderata della pressione arteriosa quando si è trattati con medicinali chiamati ACE-inibitori, usati per trattare la pressione alta e altre condizioni
- aumentare la sonnolenza quando utilizzato insieme a medicinali che causano sonnolenza. Questi medicinali includono, ad esempio, i sonniferi, i cosiddetti tranquillanti, alcuni antidolorifici e antidepressivi
- l'argento sulfadiazina o il povidone-iodio sulla ferita possono ridurre l'efficacia del medicinale.

Se non è sicuro di assumere uno dei medicinali sopra menzionati, si rivolga al medico prima che NexoBrid venga utilizzato.

Gravidanza e allattamento

L'uso di NexoBrid durante la gravidanza non è raccomandato.

Come misura precauzionale, non deve allattare per almeno 4 giorni dopo l'applicazione di NexoBrid. Se è in corso una gravidanza, se sta allattando con latte materno o se sospetta o sta pianificando una gravidanza, parli con il medico o con il farmacista prima di usare questo medicinale.

3. Come usare NexoBrid

NexoBrid deve essere utilizzato esclusivamente da specialisti in centri ustioni. Sarà preparato direttamente prima dell'uso e applicato da un medico o da un altro operatore sanitario.

5 g di NexoBrid polvere miscelati con 50 g di gel devono essere applicati in uno spessore di 1,5-3 mm a una zona ustionata pari al 2,5 per cento della superficie corporea di un paziente adulto. Il gel deve essere lasciato in posizione per 4 ore e quindi rimosso. Una successiva seconda applicazione non è raccomandata.

- NexoBrid non deve essere applicato a più del 15% del totale della superficie corporea.

Istruzioni sulla preparazione del gel di NexoBrid sono fornite in calce al presente foglio illustrativo, nel paragrafo destinato ai professionisti medici o sanitari.

Prima di essere applicato a una ferita da ustione, NexoBrid polvere viene miscelato in un gel e deve essere usato entro 15 minuti dalla miscelazione.

- NexoBrid sarà applicato a un'area ferita pulita, priva di vesciche e umida.
- Gli altri medicinali (quali l'argento sulfadiazina o il povidone-iodio) saranno rimossi dall'area della ferita prima dell'applicazione di NexoBrid.
- Prima dell'applicazione di NexoBrid, sarà applicata per 2 ore una garza impregnata di soluzione antibatterica.
- Almeno 15 minuti prima dell'applicazione di NexoBrid, e prima della rimozione, le saranno forniti farmaci appropriati per prevenire e trattare il dolore.
- Dopo la rimozione di NexoBrid e del tessuto morto dalla ferita, sarà applicata per altre 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.

- Il flaconcino contenente la polvere, il flacone di gel, e il gel preparato dopo la miscelazione sono solo per uso singolo.

Se si usa troppo NexoBrid

Se viene applicato troppo gel di NexoBrid a una ferita da ustione, si può eliminare il gel in eccesso.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se dovesse notare la comparsa di uno qualsiasi di questi segni o sintomi, informi immediatamente il medico o l'operatore sanitario.

Le reazioni allergiche a NexoBrid possono verificarsi e causare, ad esempio, difficoltà di respirazione, tumefazione della pelle, orticaria, arrossamento della pelle, bassa pressione sanguigna, ritmo cardiaco accelerato e nausea/vomito/crampi allo stomaco o una combinazione di questi effetti.

Molto comuni (si verificano in più di 1 persona su 10)

- Febbre

Comuni (si verificano in meno di 1 persona su 10)

- Dolore (anche se vengono utilizzati medicinali per prevenire o ridurre il dolore causato dalla rimozione del tessuto ustionato)
- Infezione della ferita da ustione
- Complicanze della ferita, tra cui apertura della ferita, asciugatura e rottura della ferita, guarigione non adeguata di trapianti cutanei
- Reazioni allergiche non gravi, come eruzione cutanea
- Battito cardiaco rapido

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NexoBrid

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi NexoBrid dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino, del flacone e della scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero a 2 °C – 8 °C.

NexoBrid deve essere conservato in posizione verticale per mantenere il gel sul fondo del flacone e nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

NexoBrid deve essere usato entro 15 minuti dalla miscelazione della polvere con il gel.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NexoBrid

- Il principio attivo (nella polvere del flaconcino) è un concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina: un flaconcino contiene 5 g, corrispondenti, dopo miscelazione, a 0,09 g di concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina.
- Gli altri ingredienti sono:
 - o per la polvere: ammonio solfato e acido acetico
 - o e per il gel: carbomer 980, sodio fosfato dibasico anidro, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di NexoBrid e contenuto della confezione

NexoBrid è fornito sotto forma di polvere e gel per gel (polvere in un flaconcino (5 g) e gel in un flacone (50 g)), confezione da 1 (una confezione comprende un flaconcino di polvere e 1 flacone di gel).

Il colore della polvere varia dal bianco avorio al marrone chiaro e il gel è trasparente e incolore.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione e somministrazione

Da un punto di vista microbiologico e poiché l'attività enzimatica del prodotto diminuisce progressivamente in seguito alla miscelazione, il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente dopo la preparazione (entro 15 minuti).

NexoBrid deve essere applicato a un'area ferita umida, pulita, priva di cheratina (da cui sono state rimosse le vesciche).

I medicinali applicati per via topica (quali l'argento sulfadiazina o il povidone-iodio) sulla ferita, devono essere rimossi e la ferita deve essere pulita prima dell'applicazione di NexoBrid.

Preparazione del paziente e dell'area ferita

- In ogni seduta può essere trattata con NexoBrid un'area ferita totale non superiore al 15% della TBSA.
- Lo sbrigliamento per via enzimatica è una procedura dolorosa che richiede un'adeguata analgesia e/o anestesia.
- Almeno 15 minuti prima dell'applicazione di NexoBrid, si deve iniziare un trattamento preventivo del dolore in base alle pratiche comuni per la sostituzione di medicazioni di grandi dimensioni.
- Pulire a fondo la ferita e rimuovere dalla sua area lo strato superficiale di cheratina o le vesciche, in quanto la cheratina isola l'escara dal contatto diretto con NexoBrid e ne impedisce la rimozione.
- Applicare per 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.
- Rimuovere tutti i medicinali antibatterici applicati per via topica prima di applicare NexoBrid. I medicinali antibatterici rimanenti possono limitare l'attività di NexoBrid riducendone l'efficacia.
- Circondare l'area dalla quale si desidera rimuovere l'escara con una barriera adesiva formata da un unguento sterile a base di paraffina applicandolo alcuni centimetri all'esterno dell'area da trattare (usando un dispenser). Lo strato di paraffina non deve entrare in contatto con la zona da trattare per evitare di coprire l'escara, isolandola dal contatto diretto con NexoBrid. Per impedire che la pelle abrasa si iriti attraverso il contatto involontario con NexoBrid, e per impedire emorragie, lesioni acute come lacerazioni o incisioni escarotiche possono essere protette con uno strato di unguento grasso sterile (ad esempio con una garza al petrolato).
- Spruzzare una soluzione isotonica sterile di cloruro di sodio a 9 mg/ml (0,9%) sulla ferita da ustione. La ferita deve essere mantenuta umida durante la procedura di applicazione.

Preparazione del gel di NexoBrid (miscelando la polvere con il gel)

- NexoBrid polvere e il gel sono sterili. Usare una tecnica asettica quando si mescola NexoBrid polvere con il gel. La polvere non deve essere inalata. È necessario indossare guanti, indumenti protettivi, occhiali di sicurezza e mascherina chirurgica.
- Aprire il flaconcino contenente NexoBrid polvere strappando attentamente la capsula di chiusura in alluminio e togliendo il tappo in gomma.
- Quando si apre il flacone di gel, verificare che l'anello antimanomissione si stacchi dal tappo del flacone. Se l'anello antimanomissione è già stato separato dal tappo prima dell'apertura, gettare il flacone di gel e utilizzare un altro nuovo.
- Trasferire NexoBrid polvere nel flacone di gel corrispondente.
- Miscelare a fondo NexoBrid polvere e il gel fino a ottenere una miscela uniforme, di colore dal bruno chiaro al marrone chiaro. Per ottenere ciò, solitamente si devono mescolare NexoBrid polvere e il gel per 1-2 minuti.
- Preparare il gel di NexoBrid vicino al letto del paziente.

Applicazione di NexoBrid

- Inumidire l'area da trattare mediante applicazione di soluzione fisiologica sterile sull'area delineata da una barriera adesiva realizzata con unguento grasso.
- Entro 15 minuti dalla miscelazione, NexoBrid deve essere applicato per via topica alla ferita di ustione, in uno spessore di 1,5-3 millimetri.
- La ferita deve quindi essere coperta con una medicazione oclusiva in film sterile che aderisca alla barriera adesiva sterile applicata in base alle istruzioni precedenti (vedere *Preparazione del paziente e dell'area della ferita*). Il gel di NexoBrid deve riempire l'intera medicazione oclusiva sotto la quale non deve essere presente aria. Premendo delicatamente la medicazione oclusiva nel punto di contatto con la barriera adesiva si garantisce l'adesione tra il film oclusivo e la barriera in modo che NexoBrid sia incluso totalmente nell'area da trattare.
- La ferita medicata deve essere coperta da una medicazione soffice, spessa e non stretta, tenuta in posizione da una benda.
- La medicazione deve rimanere al suo posto per 4 ore.

Rimozione di NexoBrid

- La rimozione di NexoBrid è una procedura dolorosa che richiede un'adeguata analgesia e/o anestesia. Si devono somministrare medicinali analgesici preventivi appropriati almeno 15 minuti prima dell'applicazione di NexoBrid.
- Dopo 4 ore di trattamento con NexoBrid, rimuovere la medicazione occlusiva con tecniche asettiche.
- La barriera adesiva deve essere rimossa usando uno strumento sterile a margini arrotondati (ad es., un abbassalingua).
- Rimuovere l'escara dissolta dalla ferita, eliminandola con uno strumento sterile a margini arrotondati.
- Pulire a fondo la ferita dapprima con una garza o un fazzoletto asciutti, sterili e di ampie dimensioni, in seguito da una garza o un fazzoletto sterili immersi in una soluzione isotonica sterile di sodio cloruro a 9 mg/ml (0,9%). Strofinare l'area trattata fino alla comparsa di una superficie rosea con puntini sanguinanti o di un tessuto biancastro. Lo strofinamento non rimuove l'escara aderente alle zone in cui non si è dissolta.
- Applicare per altre 2 ore una garza imbevuta di soluzione antibatterica.

Cura della ferita dopo lo sbrigliamento

- Coprire immediatamente l'area sbrigliata con sostituti cutanei o medicazioni temporanee o permanenti, per impedire l'essiccamento e/o la formazione di pseudoescare e/o infezioni.
- Prima di applicare una copertura cutanea permanente o un sostituto cutaneo temporaneo a una zona sbrigliata di recente per via enzimatica, si deve applicare una medicazione bagnata-asciutta.
- Prima di applicare trapianti o medicazioni primarie, pulire il letto sbrigliato e rinnovarlo, ad es., spazzolandolo o raschiandolo, per permettere l'adesione della medicazione.
- Le ferite che presentano aree con ustioni profonde e a spessore completo devono essere sottoposte ad autoinnesto il più rapidamente possibile dopo lo sbrigliamento con NexoBrid. Si deve prendere anche in considerazione il posizionamento di coperture cutanee permanenti (ad es., un autoinnesto) su ferite profonde a spessore parziale subito dopo lo sbrigliamento con NexoBrid.

Raccomandazioni per una manipolazione sicura

Ogni flaconcino, gel o gel ricostituito di NexoBrid deve essere usato per un solo paziente.

Sono stati segnalati casi di esposizione occupazionale alla bromelina con conseguente sensibilizzazione. La sensibilizzazione potrebbe essersi verificata a causa dell'inalazione della polvere di bromelina. Le reazioni allergiche alla bromelina includono reazioni anafilattiche e altre reazioni di tipo immediato con manifestazioni quali broncospasmo, angioedema, orticaria e reazioni mucosali e gastrointestinali. Quando si mescola la polvere di NexoBrid con il gel, è necessario adottare precauzioni appropriate per la manipolazione, indossando guanti, indumenti protettivi, occhiali di sicurezza e mascherina chirurgica. La polvere non deve essere inalata.

Evitare l'esposizione accidentale degli occhi. In caso di esposizione degli occhi, irrigarli con abbondanti quantità d'acqua per almeno 15 minuti. In caso di esposizione cutanea, lavare via NexoBrid con acqua.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.